

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 693

TITRE DE LA THÈSE

SEPTICÉMIES A CANDIDA TRAITÉES
PAR L'AMPHOTERICINE B
A PROPOS DE
QUATRE OBSERVATIONS PERSONNELLES
ET DE 27 OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LA LITTÉRATURE

Travail de la Clinique des Maladies Infectieuses (Pr. Bertoye)
et du Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie Tropicale
de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Dr. J.-P. Garin)

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon

Section de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de LYON

le 12 JANVIER 1966

par

Pierre MVWALA

né le 14 Juillet 1933

à KINKONDONGO (Bas-Congo)

République du Congo

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1966 - N° 693

TITRE DE LA THÈSE

SEPTICÉMIES A CANDIDA TRAITÉES
PAR L'AMPHOTERICINE B
A PROPOS DE
QUATRE OBSERVATIONS PERSONNELLES
ET DE 27 OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LA LITTÉRATURE

Travail de la Clinique des Maladies Infectieuses (Pr. Bertoye)
et du Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie Tropicale
de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Dr. J.-P. Garin)

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon

Section de MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de LYON

le 12 JANVIER 1966

par

Pierre MVWALA

né le 14 Juillet 1933

à KINKONDONGO (Bas-Congo)

République du Congo

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.F. CIER Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - MOURIQUAND - GARIN - GATE - MARTIN - GABRIELLE -
SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN - ROCHET - POLLOSSON - WERTHEIMER .

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique

DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale
BERTOYE	Clinique des maladies infectieuses
VINCENT D.	Biochimie appliquée
X	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
X	Chimie biologique et médicale
X	Clinique médicale infantile
X	Clinique chirurgicale B

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Pathologie métabolique et rénale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
De SOLLIERS	Chimie analytique
DES PIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail
THIVOLET	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

M. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine Légale
BERTRAND	Chimie biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

M. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

M. MARION Pierre	Chirurgie générale
BONAMOUR	Ophtalmologie
De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARBE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie
NOTTER	Gynécologie obstétricale

Examineurs de la Thèse :

- Président : Monsieur le Professeur BEETOYE
- Assesseurs : MII, le Professeur MONNET
le Professeur J.P. GARIN
le Professeur Agrègè VIALA

-:-:-:-:-

JE DEDIE CETTE THESE :

A mon Père , A ma Mère

Qui ont sacrifié le meilleur d'eux-mêmes pour mes études
En témoignage de mon affection et de ma filiale reconnaissance.

A ma Femme

Ce travail est le fruit de nos sacrifices et efforts
communs.

A mes Enfants

Ils étaient pour moi un encouragement et un soutien
moral.

A mes Tantes, A mes Oncles, A mes Beaux-Parents

A tous mes hommages et ma reconnaissance.

A mes Freres, A mes Beaux-Frères, A mes Soeurs, A mes Belles-Soeurs

Avec toute mon affection.

A mes Collègues Congolais de Lyon

A nos A mis de Lyon

Monsieur et Madame Pagel
Monsieur et Madame Madonna

Avec nos meilleurs souvenirs.

A tous les Amis de France , de Belgique , et du Congo.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BERTOYE
Professeur de la Clinique des Maladies Infectieuses

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre gratitude et
hommage très respectueux.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur MONNET

Au cours d' un semestre passé dans son service nous avons apprécié la qualité de son enseignement. Nous avons été frappé par son accueil et son souci de nous faire profiter de son expérience.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de nous juger ~~encore~~ sur ce travail qui clôture notre scolarité et le prions de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Il nous a confié le sujet de cette thèse et s' est particulièrement intéressé à nous.

Pendant notre stage à la Croix-Rousse nous avons admiré la qualité de son enseignement.

Qu' il trouve ici l'expression de notre gratitude pour ses conseils qu 'il nous a prodigués et le témoignage de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé VIALA

Médecin des Hôpitaux
Maître de Conférences

Nous le remercions d'avoir bien voulu s'intéresser à ce travail et accepter de nous juger.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE DE LYON

Puissions-nous leur assurer de faire de notre mieux pour porter dignement l'insigne honneur que nous avons d'être leur élève et de contribuer à assurer sur notre continent la présence rayonnante de notre Ecole .

A L' ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Pour l'oeuvre combien humanitaire qu'elle accomplit pour
notre pays.

Hommage et profonde gratitude.

..

A Monsieur le Directeur Général , le Docteur CANDAU

A Monsieur le Docteur PETIT PIERRE
Chef de Service de la Section des Bourses d'Etudes

A Monsieur le Médecin Général GALIACY, Notre Conseiller

Nous savons combien nous leur devons.

..

A Monsieur le Professeur J. THIVOLET, notre conseiller local

Qu'il puisse trouver ici l'expression de notre gratitude
pour tout ce qu'il a fait pour nous.

..

A Mesdames BERGER, GAY et HUSSON

Notre profonde gratitude.

..

A Monsieur le Docteur DESPEIGNES
Chef de Clinique à la Faculté

Malgré ses multiples occupations, il a bien voulu nous aider
tout au long de ce travail. Nous lui assurons de notre reconnaissance.

..

A Mademoiselle P. MONIER

Son aide nous a facilité l'élaboration de cette thèse.
En témoignage de notre gratitude.

..

A Monsieur le Docteur A. CHAPUIS
Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon
Médecin Chef de l'Hôpital-Hospice de Montélimar (Drôme)

En témoignage de notre reconnaissance et notre gratitude pour
l'accueil qu'il nous a réservé et de tout ce qu'il nous a appris
durant notre stage interné dans son service.

..

I N T R O D U C T I O N

Les formes profondes du muguet sont connues depuis fort longtemps et ont été étudiées dès 1779 par PARROT.

La septicémie à levures va cependant rester très longtemps du domaine de la pathologie du nourrisson et du vieillard . Depuis une vingtaine d'années sa fréquence s'est accrue et s'observe non exceptionnellement chez l'adulte jeune, surtout depuis l'avènement des antibiotiques. (MOLLARET, P. et BASTIN, R.).

La publication des septicémies à Candida a encore gagné du terrain depuis la découverte de la Mycostatine en 1950, puis de l'Amphotéricine B. en 1955, qui a amélioré le pronostic, autrefois très grave.

Alors que jusqu'en Septembre 1964, date de notre première observation, aucun cas de septicémie à Candida n'avait été signalé à la Clinique des Maladies Infectieuses à Lyon, nous pouvons rapporter pour cette étude quatre cas de septicémies observées en 12 mois.

C'est à la suite donc de ces quatre cas observés à la Clinique des Maladies Infectieuses que notre Maître, M. le Professeur J.P. Garin a eu l'honneur de nous confier ce travail.

Le genre candida est un groupe de champignons levuriformes, anascoporés, monocellulaires dans les milieux liquides, mais susceptibles dans certains milieux de donner naissance à des formes filamenteuses. La division végétative se fait par blastospores .
(ANSEL et GAUTHIER).

Nous nous proposerons, pour cette étude, d'insister plus particulièrement sur l'aspect étiologique, diagnostique et thérapeutique de cette affection.

Après un bref rappel historique sur les septicémies à Candida et sur la Mycostatine et l'Amphotéricine . nous rapporterons nos quatre observations personnelles, suivies d'un tableau récapitulatif (tableau I).

Nous avons, pour cette étude, recueilli dans la littérature française et étrangère 27 cas de septicémies à Candida traitées par l'Amphotéricine B., regroupés dans le tableau II.

Cependant, le choix de nos observations, porté uniquement sur les seules septicémies à Candida traitées par l'Amphotéricine B. peut légèrement fausser le tableau général.

Ensuite nous aborderons l'étude des septicémies à Candida, qui comportera l'étiopathogénie, le diagnostic clinique et de laboratoire, puis le pronostic et la thérapeutique.



HISTORIQUE

Le muguet en tant que stomatite est connu depuis la plus haute antiquité.

En 1877, PARROT décrivait les formes viscérales profondes du muguet généralisé, citant les travaux d'auteurs Allemands :

- . HELLER sur la pénétration des levures dans les capillaires et les veines,
- . FOX sur des abcès du pancréas et du mésentère.

Ce n'est qu'en 1937 que BOGEN et KESSEL rapportent le premier cas de septicémie à Candida.

En 1945, WESSLER et BROWN isolent le Candida Albicans chez un malade dans cinq hémocultures consécutives.

LELONG et collaborateurs rapportent en 1953 le cas d'une septicémie à Candida chez un nourrisson de deux mois.

Mais la fréquence des septicémies à Candida s'est surtout accrue depuis l'utilisation des antibiotiques. Depuis lors, les observations de ces septicémies se multiplient tant en France qu'à l'étranger, surtout depuis la découverte de la Mycostatine en 1950, puis de l'Amphotéricine B. en 1955, qui a nettement amélioré leur pronostic, autrefois très grave.

En 1956, D. RABOT rapporte le cas d'une septicémie à *Candida Albicans* guérie par la Mycostatine intra-veineuse.

RICHET et DROUHET rapportent en 1959 deux cas de septicémie à *Candida* compliquant une anurie grave, traités par la Mycostatine et l'Amphotéricine B.

Au cours de la même année 1959, CONN et collaborateurs publient un cas de septicémie à *Candida* avec endocardite.

BOLDESCO et collaborateurs signalent en 1960 l'observation d'une endocardite mycosique au cours d'une septicémie à *Candida Guilliermondi*.

En 1961, J. VIALATTE et collaborateurs publient le cas d'une septicémie à *Candida Albicans* avec lésions rétiniennes et endocardite.

En 1963, VIC-DUPONT publie 16 cas de septicémie à *Candida* dont onze traités par l'Amphotéricine B.

..

La Mycostatine est un antibiotique antifongique découvert par HAZER et BROWN en 1950 d'un streptomycès. Elle est active sur le *Candida* à une concentration voisine de 7,8 Unités par ml. Elle est surtout employée à titre prophylactique. Certaines guérisons ont cependant été signalées, dues à la Mycostatine intra-veineuse (RABOT en 1956 et RICHET & DROUHET en 1959). Mais nous croyons que ces guérisons surviennent dans des formes légères et seraient dues à la stérilisation des foyers initiaux point de départ de la septicémie.

..

L' Amphotéricine est un antibiotique antifongique, extrait d'un streptomycès du sol vénézuélien et étudié en 1955 par GOLD, STOUT et leurs collaborateurs, et par VANDEPUTTE et collaborateurs. Il en existe deux sortes, l'Amphotéricine A. et l'Amphotéricine B., appartenant au groupe de polyènes. L'Amphotéricine B., seule forme intéressante en thérapeutique, se présente sous forme d'une poudre jaune, insoluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans le méthyl formiamide et le diméthyl sulfoxyde.



NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES

Service de M. le Professeur BERTOYE (Clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital de la Croix-Rousse à Lyon).

Nous rapportons pour commencer la série de nos quatre observations, qui ont été l'occasion de ce travail. Le tableau I résume ces observations, numérotées de I à IV.

I

OBS. n° I (Obs. cl. n° 23 099)

Résumé de l'Observation

SEPTICEMIE A CANDIDA KRUSEI AVEC LOCALISATIONS CONJONCTIVALE ET PERICARDIQUE, GUERIE PAR L'AMPHOTERICINE B. - SURVENUE CHEZ UNE MALADE AYANT SURVECU A UN TETANOS GRAVISSIME . -

Mme P... B..., 65 ans, est hospitalisée à la Clinique des Maladies Infectieuses, Hôpital de la Croix-Rousse (Serv. Pr A. BERTOYE) le 28 Septembre 1964, pour tétanos. A l'entrée, elle présente un trismus très serré, apparu 7 jours après une piqure de la plante du pied par un clou rouillé.

Il s'agit d'une obèse, hypertendue aux environs de 20-25, ancienne.

L'existence de troubles de la déglutition, d'une gêne respiratoire, de crises de contractures localisées, obligent à pratiquer une trachéotomie dès le lendemain de l'arrivée. Parallèlement à la séro-anatoxithérapie, un traitement sédatif comportant Curare ,

Chloral, Nembutal, est mis en route, le malade étant sous ventilation assistée.

Le tétanos, en lui-même, devait évoluer favorablement. Dès le début de la troisième semaine, donc dans les délais classiques, les calmants ont été diminués progressivement, avant d'être supprimés totalement au 22ème jour.

Cette période de coma thérapeutique a cependant été troublée par des complications :

- surinfection pulmonaire avec sécrétions bronchiques purulentes, image d'engouement sur les films pulmonaires.
- infection urinaire avec pyurie et albuminurie.

L'examen bactériologique a montré dans les sécrétions bronchiques la présence, tout d'abord d'un protéus sensible à la Streptomycine et à la Kanamycine, puis d'un pyocyanique sensible à la Colimycine.

D'ailleurs, dès la trachéotomie, un traitement antibiotique systématique avait été institué comportant Flabelline intra-veineuse 3 gr/jour et Colimycine intra-musculaire 3 millions/jour. Secondairement, en fonction des données de l'antibiogramme, on rajoute de la Streptomycine 1 gr/ jour.

Après 15 jours d'évolution pendant lesquels la température oscille entre 38°5 et 39°5, une défervescence parut s'amorcer. Mais, dès le 19 Octobre, donc au 22ème jour, alors que guérie de son tétanos, la malade commençait à se réveiller, rechute fébrile avec température faiblement oscillante à 39 - 39°5, que n'expliquaient ni l'état pulmonaire, ni l'état urinaire, qui ne fut en rien influencée par l'augmentation des doses de Flabelline portées à 6 grs et de Colimycine à 4 millions et même 6 millions pendant 4 jours.

L'hémogramme montrait une discrète leucocytose à 14 400

avec polynucléaires neutrophiles à 79%. Le 28 Octobre, un mois après l'admission, devant l'inefficacité du traitement antibiotique, on pratique une "fenêtre thérapeutique" pour mettre en route des hémocultures en série dans de meilleures conditions.

La malade avait reçu en tout :

- 8 grs de Streptomycine
- 123 grs de Flabelline
- 81 millions de Colimycine .

A noter l'absence d'administration de cortisone pendant toute cette phase aiguë.

Le 31 Octobre, l'hémoculture révèle la présence de levures du genre Candida identifié comme un Candida Kruséi, sensible à l'Amphotéricine B. Le Candida fut également trouvé dans les sécrétions bronchiques, à l'uroculture et à la coproculture.

C'est à cette époque que l'on vit survenir des manifestations de deux ordres : cardiaque et oculaire, qui ne furent considérées comme des localisations au cours d'une septicémie à Candida qu'après coup.

En effet, alors que l'électrocardiogramme pratiqué à l'entrée chez cette malade hypertendue ne montrait qu'un axe gauche, l'apparition, sans manifestations cliniques associées, et en particulier sans syndrome douloureux thoracique, d'une négativation de l'onde T dans toutes les dérivations fit tout d'abord évoquer le diagnostic d'ischémie myocardique, diagnostic cependant difficile à admettre sans discussion en raison de l'importance et de la diffusion des anomalies obligeant à considérer qu'il s'agissait d'une ischémie intéressant toute la surface du coeur, difficilement compatible avec une survie prolongée. On avait bien envisagé la possibilité de troubles métaboliques associés, malgré l'absence de perturbations évidentes à l'ionogramme. Il n'y avait pas de microvoltage. Toujours est-il que la

malade avait été mise à l'héparine, et ce n'est qu'au bout de quelques jours d'évolution que l'on s'oriente vers la possibilité d'une péricardite, hypothèse qui a paru la plus satisfaisante pour rendre compte des altérations de l'électrocardiogramme. L'aspect de ce dernier devait d'ailleurs persister pratiquement inchangé pendant toute la durée de l'hospitalisation, et lors du départ de la malade deux mois plus tard, les ondes T étaient toujours négatives dans au moins trois dérivations.

Seules furent notées, à certains moments, une rotation de l'axe de QRS vers la gauche, accompagnée d'une rotation de P à droite correspondant peut-être à des modifications du liquide péricardique dans des poches cloisonnées. Les radiographies thoraciques n'ont à aucun moment montré de modifications significatives du volume cardiaque. L'auscultation cardiaque avait révélé l'existence à l'entrée d'un souffle systolique en écharpe sans frémissement qui est resté inchangé.

Les manifestations oculaires ont été légèrement plus tardives, débutant 4 jours avant le début du traitement à l'Amphotéricine. Il s'agissait de lésions conjonctivales et palpébrales au niveau de l'angle externe de l'oeil droit, granulations verruqueuses rougeâtres et chémosis hémorragique. L'évolution devait être rapidement régressive et l'examen ophtalmologique pratiqué 6 jours après le début du traitement était sensiblement normal.

Dès le résultat de l'hémoculture, le traitement à l'Amphotéricine B fut mis en route en s'entourant des précautions habituelles doses au début très faibles, posologie progressivement croissante, perfusion intra-veineuse très lente en 5 heures au moins sous couvert d'Hémisuccinate d'hydrocortisone et adjonction d'Héparine. La dose de 5 mgr au début fut portée à 50 mgr tous les deux jours en fin de traitement. Pendant cette période il n'y eu aucun incident notable et c'est une anorexie aboslument invincible qui obligea à arrêter l'Am-

photéricine après un mois et demi de traitement. La dose totale était de 837 mgr, donc relativement faible.

L'effet du traitement avait été absolument spectaculaire : en 48 heures, la courbe thermique était normalisée. L'hémoculture faite au 5ème jour du traitement montrait encore la persistance de rares colonies de *Candida*. A partir du 7ème jour elles sont restées stériles. Pour agir contre la candidose intestinale pendant 15 jours la malade reçut également 16 comprimés/jour de Mycostatine. Coprocultures et urocultures se sont négativées en une semaine et les candidas disparurent des sécrétions bronchiques.

L'état rénal de cette malade fut aussi préoccupant. L'infection urinaire du début avait été assez rapidement jugulée par le traitement antibiotique, les bilans urinaires et sanguins ne montraient aucune anomalie. Mais, dès avant la mise en route du traitement par l'Amphotéricine allant de pair avec la deuxième poussée fébrile, on nota une élévation du taux de l'urée sanguine sans autres perturbations à l'ionogramme. Parallèlement, chute de la concentration uréique urinaire qui tomba à 7 puis 5 gr par litre, le pH urinaire passant de 5 à 6,7, et le traitement par l'Amphotéricine coïncide avec une aggravation de ces manifestations, l'urée atteignant 1 gr 50, la concentration uréique urinaire restant basse et le pH urinaire passant de 5 à 8-9, alors que le pH sanguin était normal. Mais l'azotémie ne fut que transitoire et disparut alors que le traitement par l'Amphotéricine était poursuivi. Lors du départ de la malade la concentration uréique urinaire était toujours basse.

La malade devait quitter le Service dans un état satisfaisant après une hospitalisation de plus de 4 mois. Revue en consultation 8 mois après, l'électrocardiogramme montrait encore une inversion de T en D2, D3, VF. La silhouette cardiaque n'était pas modifiée et il n'y avait aucun signe de stase périphérique pouvant faire craindre une symphyse constrictive.

II

Obs. n° II cl. n° 23 403

Résumé de l' observation

SEPTICEMIE A CANDIDA KRUSEI SURVENUE CHEZ UNE FEMME DE 56 ANS AU
DECOURS D'UNE MENINGITE PURULENTE - TRAITEMENT PAR L'AMPHOTERICINE B.-
GUERISON -.

Mme V... C..., 56 ans, est hospitalisée dans le service
le 23 mars 1965 pour coma profond avec méningite purulente. A l'entrée
la malade est très raide, la respirations est abdominale, superficielle.

Le coma est survenu le 20 Mars 1965, après un épisode de
céphalées.

Dans ses antécédents nous relevons des crises d'asthme
dont la dernière remonte à 7 ans. Un traumatisme crânien avec perte de
connaissance d'une heure à la suite d'une chute dans l'escalier en
Janvier 1965.

Une ponction lombaire du 22 Mars donnait un L.C.R. purulent,
xanthochromique, avec 4500 éléments à 100% de polynucléaires neutrophili-
ques, sucre à 0,21 g 0/00, Alb. à 10,20 g 0/00 et ClNa à 7,60 gr 0/00.

Dès son entrée, un traitement I.V. est immédiatement mis en cours comportant :

- .Pénicilline 10 millions U/jour
- .Elcosine 3 g/jour
- . Solnicol 1 g/jour

Le lendemain 24 mars, l'état de la malade - agitation très importante et troubles respiratoires - nécessitait une trachéotomie avec mise sous ventilation assistée. Les doses d'antibiotiques sont augmentées et on adjoint les calmants.

La méningite devait évoluer favorablement. Une défervescence thermique s'amorçait à 37°. Le germe n'a pas été isolé malgré plusieurs examens. Dès le 4 avril cependant, notre malade fait une poussée thermique à 39° puis à 40°5 le 6, alors que la Pénicilline a passé de 10 à 40 millions U/jour depuis le jour de la trachéotomie, l'Elcosine de 3 à 6 g/jour et la Solnicol de 1 g à 2,5 g/jour.

L'hémogramme montrait une leucocytose à 16.200 G.B. avec 71% de PN., la P.L. donnait un L.C.R. stérile à la culture, la malade reprenait conscience. Dès le 4 avril, on décide de pratiquer des hémocultures en série .

La malade avait reçu au total :

- . 530 millions de Pénicilline
- . 33,5 g de Solnicol

Elle n'a pas eu de corticoïdes pendant cette période.

Le 10, les hémocultures du 6 et 9 avril ^{candida} reviennent positives à Candida, identifié à Candida Kruséi. Le même fut isolé des sécrétions bronchiques.

Dès le résultat de l'hémoculture, le traitement à l'Amphotéricine B. fut mis en route en s'entourant des précautions habi-

tuelles : doses au début très faibles, posologie progressivement croissante, perfusion intra-veineuse très lente en 6 heures au moins sous couvert d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone et adjonction d'Héparine. La dose de 5 mg au début fut portée à 27,5 mg tous les deux jours en fin de traitement. Pendant cette période il n'y eu aucun incident notable. La dose totale administrée était de 249 mgr , donc relativement faible.

Effet du traitement : en 48 heures la courbe thermique passait de 38°6 à 37°6. L'hémocultaire faite quatre jours après le début du traitement montrait encore quelques rares colonies de Candida ainsi que dans les selles. A partir du 5 mai, les hémocultures et les sécrétions bronchiques reviennent négatives. La malade reçut également 12 comprimés de Mycostatine/jour pendant 34 jours contre la candidose locale. Urocultures et coprocultures se sont négativées en 12 jours et les candidas disparurent des sécrétions bronchiques.

La Colimycine était administrée pour prévenir une infection rénale. Cette malade présentait dès son entrée un état diabétique avec glycémie entre 3,27 gr et 4,72 gr, équilibré par insulinothérapie . L'urée sanguine n'a pas dépassé 0,43 gr, les pH urinaire et sanguin étaient restés dans les limites de la normale. Aucune anomalie n'a été constatée jusqu'au départ de la malade.

La malade devait quitter le service le 4.8.65 dans un état satisfaisant après une hospitalisation de 4 mois et 12 jours.

III

Obs.n°III(ots.Cl.n) 23 551)

Résumé de l'Observation

SEPTICEMIE A CANDIDA TROPICALIS SURVENUE UN MOIS APRES LE DEBUT D'UN
TETANOS CHEZ UNE FEMME DE 71 ANS - DECES UN JOUR APRES LE DEBUT DU
TRAITEMENT PAR L'AMPHOTERICINE B.

Mme S..... A.... , 71 ans est hospitalisée dans le service
le 5 juin 1965 pour tétanos. Elle nous est adressée par le centre
hospitalier de Grenoble. A l'entrée elle présente un trismus très
discret, une légère contracture abdominale et une contracture plus
ou moins nette de la main et de l'avant-bras droits, apparues le 2
juin, c'est-à-dire 7 jours après une blessure au niveau de la face
antérieure de l'avant-bras droit par un morceau de bois souillé de
terre.

Il s'agit d'une malade sans antécédent particulier -
aucune notion de vaccination antitétanique - mène une vie active.

Devant l'apparition des troubles de la déglutition ,
l'aggravation de l'état général et des contractures abdominales ,
une trachéotomie fut pratiquée au 3ème jour de son hospitalisation.

Parallèlement à la séro-anatoxithérapie, un traitement sédatif comportant Nembutal, Chloral et Equanil est institué, la malade étant sous ventilation assistée.

L'évolution du tétanos est relativement satisfaisante au 18^e jour de son apparition. On commençait à diminuer progressivement les calmants, qui seront totalement supprimés le 1^{er} juillet.

Cette période de coma thérapeutique ne fut cependant pas sans complications

- . surinfection pulmonaire avec sécrétions bronchiques abondantes, image de comblement des culs-de-sac diaphragmatiques sur les films pulmonaires.

- . une infection du tube digestif: la coproculture révélait la présence des Escherichia Coli.

Au même moment que la trachéotomie, un traitement antibiotique systématique avait été installé, comportant Flabelline I.V. 3 gr/jour à laquelle on a ajouté la Colimycine 4 millions/jour après antibiogramme.

Après 19 jours d'évolution pendant laquelle la température oscillait entre 37°5 et 38°5 une baisse thermique parut s'amorcer. Dès le 25 juin, c'est-à-dire au 22^e jour de la maladie alors que le tétanos était en bonne voie de guérison, une ascension thermique brutale à 39°7 se faisait jour, qui ne s'expliquait par aucun élément, et qui ne fut en rien influencée par l'augmentation des doses de Flabelline portées à 6 gr/j et l'adjonction de 4 millions/j de Colimycine.

L'hémogramme montrait une leucocytose à 14 000 G.B. à 81% de PN. Le 28/6, soit 23 jours après son entrée, devant la persistance de l'hyperthermie et l'inefficacité du traitement antibiotique, on décide de pratiquer des hémocultures en série dans de meilleures conditions.

La malade avait reçu au total :

- . 8 gr de Bristopen ,
- . 54 gr de Flabelline
- . 76 millions de Colimycine.

Aucun traitement cortisonique ne fut administré pendant cette période.

Le 3 juillet, les hémocultures du 29 et 30 juin révélèrent la présence de levures du genre *Candida*, identifié à *Candida Tropicalis*. La recherche de levures dans les selles, ni les urines ni les sécrétions bronchiques, n'a pu être entreprise, la malade étant décédée le 4 juillet dans un collapsus cardio-vasculaire irréversible.

Il ne nous a pas été possible non plus de vérifier l'état cardiaque, rénal et oculaire, après la découverte de la candidose dans le sang.

Alors que l'auscultation cardiaque était normale à l'entrée, une E.C.G. de routine pratiquée le 21 juin faisait noter la présence d'ondes T négatives en VF.

Le traitement par l'Amphotéricine B fut mis en route dès les résultats de l'hémoculture positive, c'est-à-dire le 3 juillet , en s'entourant des précautions habituelles : très faibles doses pour commencer, soit 6 mg ce jour en perfusion intra-veineuse pendant 6 heures. Au lendemain de cette mise en place de l'Amphotéricine, la malade devait succomber à un choc cardio-vasculaire.

Les bilans urinaires avant la déclaration de la Septicémie à C. ne montraient aucune anomalie.

Il n'a pas été pratiqué d'examen anatomo-pathologique.

IV

Obs.n)IV (obs.Cl n° 23 238)

Résumé de l'Observation

SEPTICEMIE A CANDIDA ALBICANS SURVENUE AU COURS D'UNE MENINGITE
TUBERCULEUSE CHEZ UN HOMME DE 30 ANS . PAS DE TRAITEMENT PAR
L'AMPHOTERICINE B. - DECES -

Mr F... E... , 30 ans, est hospitalisé dans le service
le 26 décembre 1964 pour coma avec méningite d'étiologie très vrai-
semblablement tuberculeuse.

Il s'agit d'un sujet ayant présenté une tuberculose bo-
vine en 1959.

Ce malade fut d'abord hospitalisé à Saint-Etienne où une
trachéotomie a été pratiquée par suite de troubles respiratoires .
Puis adressé à l'hôpital Neurologique de Lyon (service du Professeur
Lecqûire) où la trachéotomie sera refermée devant une amélioration
certaine. Mais cette fermeture fut suivie d'une aggravation de l'état
respiratoire, il nous est alors adressé.

A l'entrée le malade est apyrétique, gravement obnubilé,
confusion mentale et désorientation totale, très amaigri, déshydraté
et anémié.

Une P.L. du 24.I2 donnait 150 éléments lymphocytaires; Alb. 2 gr 0/00, sucre à 0,19 gr 0/00 et NaCl à 5,15 gr 0/00.

Le malade était depuis le 24.I2 sous traitement antibiotique comportant Terramycine 2 gr/j, Streptomycine 2 gr/j, 25 mg/j d'ACTH et 50 mgr/j d'Hydrocortisone.

Le traitement antibacillaire était institué le 27 décembre: INH 2 gr/j, Streptomycine 2 gr/j, Trécator I gr/j, PAS 15 gr/j. Parallèlement on installe une réhydratation intra-veineuse.

Dès le 29 cependant, soit au 4^e jour de son admission, une trachéotomie a été pratiquée, nécessitée par l'aggravation de l'état général et la réapparition des troubles respiratoires. On pratique aussi le même jour une trépanation frontale bilatérale, suivie d'une ponction ventriculaire.

La méningite évoluait favorablement, le L.C.R. ventriculaire du 29.I2 montrait 270 éléments à 60% de Lymphocytes et 40% de PN.

L'examen bactériologique des sécrétions bronchiques a révélé la présence d'un protéus et d'un staphylocoque doré. On ajoute au traitement la Flabelline à 4 gr/j. Après un mois d'évolution, on assistait à une défervescence thermique à 38° le 27 et à 37° le 28 Janvier. Dès le 30 Janvier cependant, rechute fébrile avec température oscillant entre 39°2-40°, malgré la poursuite du traitement antibacillaire, auquel on ajoutait Flabelline, Bristopen et Terramycine selon antibiogramme.

L'examen bactériologique du L.C.R. du 30 Janvier était négatif. Le FO montrait la présence des papilles décolorées dans le secteur temporal g. et un flou papillaire à droite. L'hémogramme montrait une leucocytose à 23.200 GB dont 85% de PN. Devant cette rechute fébrile on décide de pratiquer plusieurs hémocultures en

série, ainsi que le tube de perfusion de la sous-clavière.

Un cliché du 2 février montrait l'existence d'un pneumothorax avec déviation médiastinale vers la gauche et opacité de la base du poumon gauche.

Le malade avait reçu en tout pendant cette période :

- . 495 gr de PAS
- . 34 gr de Trécator
- . 68 gr de Streptomycine
- . 8 gr de Flabelline
- . II gr de Terramycine
- . 67 gr de INH
- . 52 gr de Bristopen
- . II2,5 mgr de Streptomycine locale en intra-ventriculaire
- . 320 mgr de Cortancyl
- . I00 mgr de Percortène.

Le 5 Février, une issue fatale probablement par engagement cérébral mettait fin à cette évolution de 42 jours, alors que les hémocultures revenaient positives à un Candida, identifié à Candida Albicans. La même levure fut trouvée dans les cultures du tube de la perfusion sous-clavière.

L'examen anatomo-pathologique n'a pas été pratiqué.

(Récapitulatif de n

Numéros	Année	Age	Sexe	Maladie sous - jacente	Traitement antérieur à la Septicémie		
					Antibiotiques	Durée	Corticoïdes
I	1964	65 A	F	Tétanos gravissime	C. Fl. S	32 j	O
II	1965	56 A	F	Méningite purulente	P. Ch.	17 j	O
III	1965	71 A	F	Tétanos	B.C. Fl.	26 j	O
IV	1964	30A	M	Méningite T. d'origine bovine	Ps. Tr. S. Fl. T. I. B.	43 j	+

C = Colimycine
 Fl = Flabelline
 S = Streptomycine

P = Pénicilline
 Ch = Chloramphénicol
 B = Bristopen

Observations personnelles)

Observations personnelles												
Porte entrée		Signes Cliniques et autres localisations	Diagnostic Mycologique				Traitement					Evolution
sous clavière	Muguet		Hémocultures	Cultures Cathéters	Autres milieux positifs	Type de Candida	Nystatine		Ampho- stérine B		Corticofdes	
							Dose	Durée	Dose	Durée		
+	+	Fièvre Frissons Conjonctivite et Péricardite	+	-	Sécrétions bronchiques Urines Selles	C. Kruséi	240	15j	837 mg	45j	C	G 3 mois
+	+	Fièvre Frissons	+	-	Sécrétions Bronchiques Selles Urines	C. Kruséi	408	34j	249 mg	34j	C	G 4 mois
+	+	Fièvre Frissons	+	-		C. Tropicalis	O	-	6 mg	1j	C	D 1 mois
+		Fièvre Foyer pulmonaire	+	+		C. Albicans		-	-		C	D 1mois1/2

Ps = P. A. S.

Tr = Trécator

T = Terramycine

I = I. N. H.

(Résumé des observations)

Numéro	Année	Age	Sexe	Auteurs	Maladie sous-jacente	Traitement antérieur à la Septicémie	
						Antibiotiques	Durée
1	1957	36A	F	LOURIA, D.B. et coll.	Sténose mitrale rhumatismale . Commissurotomie	P. S.	13 j
2	1957	39 A	F	id	Carcinome du Col. Hémorragies - Salpingite chronique - Laparotomie en 2 fois.	B. S. TS	27 j
3	1958	7 mois	F	VIALATTE et coll.	Staphylococcie pleuro-pulmonaire	P. E. Ch. S. TS T	C
4	1959	26 A	M	LOURIA D.B. et coll.	Fistule colique - iléosigmoïdostomie - Perforation - péritonite .	P. Ch. S.	85 j
5	1959	28 A	F	RICHEL G. et coll.	Métrorragies post-abortum - anurie	P. Au	32 j
6	1959	54 A	M	DENNIS D. et coll.	Sténose sur Ulcère duodénal - Gastrectomie subtotale.	P. TS	22 j
7	1960	12 A	M	VIALATTE et coll.	Rhumatisme cardiaque évolutif	P	15 j
8	1960	67 A	M	BOUR H. et coll.	Maladie d'Osler à Streptocoque Viridans - Arythmie complète	P. S. E.	42 j
9	1960	28A	F	GOLDGRAN S.	Septicémie post-abortum	P. S. E.	59 j
10	1960	37 A	M	id	Septicémie à Staphylocoque doré.	P. S. Ch	16 j
11	1961	44 A	M	VIC-DUPONT	Infection urinaire chronique - Coma anesthésique et trachéotomie	P (x)	30 j
12	1961	10mois	M	DENNIS D. et coll.	Suspicion de fibrose kystique du poumon	P. K. E. Ch. C.	21 j
13	1961	12 A	M	GOLDGRAN S.	Leucose aiguë , Septicémie à Staphy- locoques	P. S. TS Ch K. C.	21 j
14	1962	14 j	M	DENNIS D. et coll.	Sténose jéjunale - intervention exploratrice	P. Ch. St. C.	47 j

la littérature)

Porte d'entrée		Signes Cliniques et autres localisations	Diagnostic Mycologique				Traitement				Evolution	
Cathéter	Muguet		Hémocultures	Cultures Cathéter	autres milieux positifs	Type de Candida	Nysta.		Ampho.			Corticoides
							dose	durée	dose	durée		
+		Fièvres - Pétéchies Splénomégalie Endocardite	+			C. Albicans	300 cés	30 j	7,84 gr	199j		D 16mois
+	+	Fièvre	+	+	Urines	C. Albicans			1,56 gr	31j		D 41 j
		Fièvre - Hépatomégalie Foyer pulmonaire	+		Urines pus pleural	C. Albicans		36j	72, cés	16 j		G 36 j
+		Fièvre - Déshydratation	+	+	Urines pus	C. Albicans			1,08 g	33 j		G 2mois
+		Etat septicémique Péricardite - Hépatomégalie	+		Urines	C. Albicans	36 cés	3 j	62,5 mg	3 j		G 35 j
		Fièvre Foyer pulmonaire	+		Moelle	C. Guilliermondii				15 j		G 2 mois
	+	Fièvre - éruption papuleuse-rétinite-endocardite	+		Urines	C. Albicans		102j	1709 mg	72 j	C	G 72 j
	+	Fièvre - Purpuras	+		Urines Crachats	C. Tropicalis	78 cés	13 j	260 mg	17 j		D 41 j
+	+	Fièvre - frissons Eruption érythémateuse	+		Gorge	C. Albicans	86 cés	15 j	37,5 mg	2 j		G 6 j
+	+	Fièvre - toux	+	+	Gorge Urines	C. Albicans	210 cés	21 j	150 mg	5 j		G 7 j
+	+	Fièvre	+		Urines Selles	C. Albicans	240 cés	20 j		8 j		G 8 j
+		Fièvre Foyer pulmonaire	+		Urines	C. Albicans		5 j		25 j		D 52 j
+		Episodes fébriles à rechutes (frissons -	+	+		C. Albicans		2 j	12 mg	2j		D 2 j
		Fièvre	+			C. Albicans				14 j	C	D 23 j

Numéro	Année	Age	Sexe	Auteurs	Maladie sous - jacente	Traitement antérieur à la Septicémie		
						Antibiotiques	Durée	Corticoïdes
15	1962	12 A	M	DENNIS D. et coll.	Choc par hémorragie interne par coup de fusil - 3 interventions exploratrices Gastrectomie - Transfusion	P. Ch S. C.	60 j	Cort
16	1962	nn	M	id	Ictère Nucléaire - Exsang.	P. S. K.	15 j	ACT Cort
17	1962	15 A	M	GOLDGRAN S.	Fracture de jambe - Ostéosynthèse - Ostéite - Septicémie à Staphylocoque	Fl. C. N.	45 j	Cort
18	1962	42 A	M	id	Gangrène - artérite - Amputation Septicémie à Staphylocoque	P. Fl Py	55 j	Cr 14 j
19	1962	40 A	M	id	Ostéomyélite aiguë	Fl. Py	27 j	Cs 27 j
20	1963	8mois 1/2	M	CHAPTAL J. et coll.	Pneumopathie aiguë dyspnéisante	P. T. H.	28 j	C
21	1963	14mois 1/2	F	id	Diarrhée fébrile	P. S. C.	10 j	
22	1963	16 A	M	GOLGRAN S.	Méningite à méningocoque type A Lésions encéphalitiques	P. Ch. S	18 j	
23	1963	72 A	F	DENNIS D. et coll.	Asystolie + Hépatosplénomégalie	P. S. Ch. K	60 j	
24	1963	9mois	F	CHAPTAL J. et coll.	Gastro-entérite - déshydratation	C. Thio Hu F	10 j	
25	1963	67 A	M	VIC - DUPONT	Prostatectomie pour adénome Suppuration	P. S. Fl.	18 j	Cs
26	1963	45 A	M	id	Tétanos grave - Trachéotomie - Curarisation	P.	23 j	Cs
27	1963	36 A	M	id	Maladie mitrale - Valve de Star	P. S. C.	16 j	

de la littérature)

Porte d'entrée		Signes Cliniques et autres localisations	Diagnostic Mycologique				Traitement					Evolution
Cathéter	Muguet		Hémocultures	Cultures Cathéter	autres milieux positifs	Type de Candida	Nysta.		Ampho.		Corticoid.	
							dose	durée	dose	durée		
+		Fièvre	+		Pus d'abcès	C. Albicans				10 j		G 32 j
+		Fièvre	+		L. C. R.	C. Albicans		16 j		16 j		G 36 j
+	+	Fièvre - frissons	+	+	Urines	C. Albicans	480 cés	48 j	115 mg	6		G 6 j
+	+	Fièvre	+			C. Albicans		4 j	15 mg	2 j		D 4 j
+		Fièvre	+	+	Urines	C. Albicans	170 cés	17 j	80 mg	5 j		G 10 j
+		Fièvre choriorétinite droite	+		Urines	C. Albicans		2mois		2mois		G 2 mois
		Fièvre - Etat général altéré	+		Urines	C. Albicans		6sem		6sem	C	G 6 sem.
+		Fièvre - déshydratation		+	Gorge-LCR Urine - abcès	C. Albicans	290 cés	29 j	495 mg	75 j		D 75 j
	+	Fièvre -pétéchies	+	+	peau	C. Albicans			50 mg	3 j	C	D 8 j
		Fièvre	+		Urines	C. Albicans		2mois		2mois		G 2 mois
+	+	Fièvre - Foyer pulmo- naire	+	-		C. Tropicalis	360 cés	30 j	45 mg	8 j		G 8 j
+		Fièvre Splénomégalie	+	+	Peau	C. Albicans	264 cés	22j	325 mg	8 j		G 8 j
+		Fièvre - frissons	+	+	Gorge	C. Tropicalis			30 mg	4 j		D 4 j

CHAPITRE I

ETUDE DES SEPTICEMIES A CANDIDA

TRAITEES PAR L' AMPHOTERICINE B

A partir de ces quatre cas personnels et de 27 cas recueillis dans la littérature, nous allons maintenant étudier l'étiopathogénie, la clinique, le diagnostic mycologique puis la thérapeutique de ces septicémies à candida.

Cependant, le choix de nos observations, choix limité aux seules septicémies à Candida traitées par l'Amphotéricine B peut légèrement fausser le tableau général.

I. - ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

A/ La notion de terrain

a) L'âge :

La septicémie à Candida est demeurée pendant très longtemps du domaine de la pathologie du jeune enfant, du nourrisson, et du vieillard. Parmi les nourrissons les prématurés, débiles, et athrepsiques sont plus atteints.

Depuis 1937, date de la première observation de BOGEN et

KESSEL , la septicémie à Candida n'est plus exceptionnelle ni rare chez l'adulte jeune.

L'âge de nos 4 malades personnels est le suivant : 30, 56, 65 et 71 ans, donc deux adultes jeunes et 2 sujets âgés.

Parmi celles recueillies dans la littérature 12 (Obs.n° 3, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22 et 24) concernent le jeune enfant et le nourrisson ; les 15 autres (obs. n° 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 18, 19, 23, 25, 26 et 27) concernent l'adulte et le sujet âgé.

b) Le sexe :

Il semble qu'il y ait une nette prédominance des sujets du sexe masculin.

Pour nos 4 malades personnels il y a 1 homme et 3 femmes. Parmi celles de la littérature nous notons 19 hommes sur 8 femmes.

Sur 16 cas de Vic-Dupont : 13 hommes contre 3 femmes.

Drouhet fait la même constatation pour la prédominance masculine du muguet, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Cette prédominance masculine apparaît également dans la statistique de Louria : 18 hommes contre 11 femmes.

B/ La fréquence

En 12 mois depuis septembre 1964, nous avons observé 4 cas de septicémie à Candida sur 194 malades hospitalisés dans le service des maladies infectieuses de l'hôpital de la Croix-Rousse (Serv. Pr. BERTOYE), 2 cas à Candida Kruséi, 1 cas à Candida Tropicalis, 1 cas à Candida Albicans. Alors que dans l'année précédente aucun cas n'avait été diagnostiqué. Certes les moyens de détection actuels permettent sûrement de déceler un certain nombre de cas qui seraient restés autrefois méconnus.

Dans le service du Professeur MOLLARET à Paris, 16 cas

ont été isolés en 3 ans dont 6 cas en 1963 ; la fréquence compte tenu du nombre de malades semble donc similaire.

Mais ce genre de complications se rencontre dans d'autres services de réanimation médicale, en particulier ceux de réanimation rénale comme le prouvent les observations publiées à Paris par G. RICHET et coll. en 1959, à Lyon par TRAEGER en 1965, dans des services d'hématologie clinique : J. BERBARD et coll. (1957), et dans certains services de pédiatrie : CHAPTAL et coll. en 1965, DENNIS et coll. en 1964 (U.S.A.).

La fréquence a sensiblement augmenté depuis l'avènement des antibiotiques.

C/ Les facteurs favorisants et déclenchants

Comme d'autres auteurs nous retrouvons les facteurs favorisants suivants :

a) Une affection primitive grave ou infectée associée

Aucun des cas de notre série n'apparaît primitif.

En effet, pour nos 4 observations personnelles comme pour celles recueillies dans la littérature, ces septicémies à *Candida* surviennent comme surinfection au cours d'une autre affection parfois elle-même grave, entraînant une atteinte sévère de l'état général.

Dans deux de nos cas il s'est agit d'un tétanos gravissime, dans deux autres cas de méningites, l'une purulente, l'autre tuberculeuse.

Pour les 27 cas de la littérature nous trouvons :

- 9 cas (obs. 3, 9, 10, 19, 20, 21, 22, 24 et 26) secondaires à des septicémies à staphylocoques ou autres infections microbiennes

- . 3 cas (obs. 2, 12, 25) secondaires à des affections néoplasiques
- . 6 cas (obs. 4, 6, 14, 15, 17, 18) secondaires à des interventions chirurgicales
- . 5 cas (obs. 1, 7, 8, 23 et 27) secondaires à des affections cardio-vasculaires
- . 3 cas (obs. 5, 11 et 16) secondaires à des affections diverses
- . 1 cas (obs. 13) secondaire à une hémopathie maligne.

Souvent il y a intrication de deux causes : tétanos et infection bronchique ou urinaire à germes grams négatifs par exemple.

La septicémie survient presque toujours à un moment où l'affection primitive est guérie ou en pleine convalescence. Au vu de ces 31 observations on est tenté de croire que ces septicémies à *Candida* ne sont jamais primitives mais toujours secondaires.

b) Un état de dénutrition et de carence protéique et d'hyperglycémie

Nos quatre malades personnels et surtout nos deux malades atteints de tétanos ont reçu une alimentation artificielle importante soit par voie veineuse soit par sonde gastrique.

Pour notre malade n°I nous avons réussi à apporter pendant deux semaines environ 1000 à 1500 calories par jour par voie veineuse, pour les deux semaines suivantes, 2300 calories par sonde gastrique.

Nous avons apporté chaque jour, par voie veineuse d'abord et ensuite par sonde gastrique, environ 1000 à 1200 calories pour la malade n°II et 1000 à 1400 calories pour la malade n°III.

Dans ces rations, les hydrates de carbone représentaient une forte proportion, puisque nous apportions chaque jour par voie veineuse 400 à 600 ml de sérum glucosé hypertonique pour la malade n° I soit la moitié de la ration calorique ; 300 à 500 ml de sérum hypertonique pour la malade n° III. De ce fait il existait un état d'hyperglycémie variant entre 1,50 gr et 2 gr 0/00 pour la malade n° I et 1,70 gr et 3,14 gr pour la malade n° III.

Nous n'avons presque pas utilisé de sérum glucosé hypertonique pour la malade n° II qui présentait, dès l'entrée, une hyperglycémie à 3,27 gr, puis 4,72 gr 0/00 le lendemain. Cette hyperglycémie a été réduite et équilibrée par insulinothérapie.

Le rôle favorisant du glucose sur la pousse du *Candida* peut donc être invoqué quand on connaît leur avidité pour le glucose in vitro.

On peut discuter le rôle débilitant d'une ration calorique et protéique très nettement insuffisantes, l'hématocrite avait chuté à 34% et le taux des protéines jusqu'à 59 g pour la malade n° I, à 32 % et 55 g pour la malade n° II, et 32% et 57 g pour la malade n° III.

La carence vitaminique B a été invoquée ; dans nos cas elle devrait être modérée par l'adjonction de complexe vitaminique et systématique chez nos malades perfusés.

c) Un traitement antibiotique prolongé et à hautes doses

Le rôle des antibiotiques dans l'augmentation des infections à levures a été souligné dès 1950 par HARRIS et par MOLLARET & BASTIN.

Tous nos quatre malades personnels ainsi que les 27 cas recueillis dans la littérature ont reçu des antibiotiques pendant une durée de 15 jours en moyenne, ou plus, avant la déclaration de la surinfection à levures. Tous ont reçu de la Pénicilline ordinaire ou une Pénicilline synthétique. Tous sauf deux (obs.n° 7 et 26) avaient plus de deux antibiotiques associés.

- La voie d'administration ne semble pas jouer un rôle important
- Mais c'est surtout l'association de deux ou plusieurs antibiotiques qui joue un rôle important. Parmi les 31 cas de ce travail, 2 seulement ont reçu moins de deux antibiotiques (obs. n° 7 et 26).
- et la durée avec des doses importantes.

Parmi les 31 cas ainsi rapportés, 5 seulement avaient une durée entre 10 et 15 jours, dans les 26 autres la durée se situe entre 18 jours et 2 mois.

UTZ signale, dans l'obtention de l'endocardite à *Candida* expérimentale chez le chien, le rôle très favorisant et presque nécessaire d'un traitement concomittant associant Pénicilline + Streptomycine, alors que les Tétracyclines la favorisent beaucoup moins.

Leur rôle est en effet facilement prouvé par :

- La multiplication évidente des infections à levures depuis l'accroissement de l'antibiothérapie massive et prolongée.

On a constaté que si 8% des sujets sains étaient porteurs de *Candidas* saprophytes, on entrouvait 25% chez des malades en sanatorium et 40% parmi les sujets traités par une antibiothérapie à large spectre.

- Leur responsabilité est encore confirmée par les recherches expérimentales de SELIGMAN, de STERNBERG et de FOLEY.

Quant au mécanisme par lequel les antibiotiques provoquent cette pullulation des Candidas , il reste encore très discuté. On peut invoquer :

- une action directe de l'antibiotique sur les levures prouvée expérimentalement chez la souris par l'augmentation de la virulence du germe par injection simultanée des candidas et des antibiotiques intra-péritonéaux (SELIGMAN, BROWN & coll.).

- La rupture de l'équilibre levures-bactéries et sa conséquence : la sélection des germes avec exaltation des micro-organismes antibio-résistants, dont les Candidas. Il existe en effet un antagonisme entre les microbes et les champignons qui permet le développement de ces derniers lorsque l'organisme est dépouillé totalement des bactéries par l'effet des antibiotiques (DUBOIS-FERRIERE, H. et coll. 1955).

- par l'intermédiaire d'une carence en vitamines du groupe B, celle-ci étant due à l'élimination des bactéries intestinales utiles à la synthèse ou à l'utilisation de ces vitamines.

d) Un traitement cortisonique associé

De nombreux travaux ont déjà invoqué le rôle favorisant

de la Cortisone et de l' A.C.T.H. (DAEDEL'E, KLIGMAN, SCHERR, ...).

Néanmoins le mécanisme en reste encore discuté :

- suppression des réponses de l'organisme à l'inflammation (ZIMMERMANN).
- blocage du système réticulo-endothélial par la Cortisone (LEVY et COHEN).

Chez trois de nos quatre malades personnels, aucun traitement cortisonique ne fut administré pendant la période qui a précédé la déclaration de la surinfection à levures. Un seul, n° IV, avait de la cortisone pendant cette période.

Parmi les 27 cas de la littérature, I7 ont eu de la cortisone pendant cette période (obs. n° 3, 4, 5, 7, 8, 9, IO, I2, I3, I5, I6, I7, I8, I9, 20, 25 et 26).

Quoiqu'il en soit, le rôle de la Cortisone peut être fortement mis en cause, mais il apparait comme véritablement secondaire.

Nous y reviendrons au chapitre " Pronostic ".

e) Le rôle d'une candidose localisée responsable de la septicémie.

Dans nos quatre cas personnels nous avons trouvé, soit dans les jours précédents, soit en même temps que dans le sang, la même levure que dans les selles, les sécrétions bronchiques, les urines.

Chez 22 malades (obs. n° 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, IO, II, I2, I5, I6, I7, I9, 20, 2I, 22, 23, 24, 26 et 27) sur 27 de la littérature, la même levure fut aussi identifiée dans les crachats, les urines

les selles, le L.C.R., la peau,..., soit dans les jours précédents, soit en même temps que dans le sang.

f) Le rôle d'une inoculation directe par le cathéter de perfusion.

Nos quatre malades personnels ont été perfusés par un cathéter laissé en place plus ou moins longtemps, placé sur une veine périphérique du membre supérieur ou inférieur, soit au niveau de la veine sous-clavière.

19 sur 27 des malades de la littérature avaient aussi un cathéter ou une perfusion intra-veineuse.

Nous aurons l'occasion d'y revenir au paragraphe " porte d'entrée ".

g) Les antimétabolites enfin ont aussi un rôle à jouer.

J. BERNARD et MATHE en 1955 en ont évoqué déjà le rôle dans les hémopathies malignes.

FARBER en 1953 publia une statistique de 11 moniliases sur un groupe de 175 enfants traités par des antimétabolites alors qu'il n'avait observé aucun cas avant cette thérapeutique.

Ce qui est vrai pour une autre affection à levures, la Cryptococcose, se retrouve donc pour les Candidoses (Thèse YONGUI)

Tels sont donc les différents facteurs susceptibles de faire éclore une septicémie à Candida. Si l'altération de l'état général et l'antibiothérapie paraissent dominer ces facteurs favorisants pour entraîner une septicémie à Candida, la conjonction de plusieurs facteurs est pourtant nécessaire.

D/ Porte d'entrée.

a) La porte d'entrée endogène reste certainement la plus fréquente.

Un muguet buccal, la prolifération des levures bronchiques, intestinales ou urinaires, sont le plus souvent le point de départ d'une septicémie à partir d'un granulome juxta-capillaire.

- Muguet

Trois de nos quatre malades personnels, I, II et III, avaient un muguet, décelé avant ou au moment de la déclaration de la septicémie à levures.

Sur 27 cas de littérature, l'existence d'un muguet a été signalée dans 9 cas (obs. n° 7, 8, 9, IO, II, I7, I8, 23, 25).

- Point de départ intestinal, urinaire, bronchique ou autre.

Outre l'hémoculture positive à Candida, la même levure était identifiée chez deux de nos trois malades personnels, soit dans les urines, les selles, les sécrétions bronchiques.

Parmi les 27 cas de la littérature, le même Candida fut aussi isolé soit des urines, soit des selles, des sécrétions bronchiques, du pus, de la gorge, du L.C.R., de la peau, etc..., chez 22 malades (obs. n° 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, IO, II, I2, I5, I6, I7, I9, 20, 2I, 22, 23, 24, 26 et 27).

b) Si la porte d'entrée endogène semble la plus fréquente, la porte d'entrée exogène est loin d'être exceptionnelle, à partir de levures saprophytes de la peau.

Ici c'est le rôle du cathéter ou de perfusions intra-veineuses qui prend toute son importance.

Pour notre part, nos quatre malades personnels avaient un cathéter laissé en place au moins 15 jours. La culture du cathéter faite chez les malades I et II était négative, cette culture fut positive chez notre malade n° IV.

Pour les 27 cas de la littérature, nous retrouvons un cathéter ou une perfusion intra-veineuse chez 19 malades (Obs. n° 1, 2, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 25, 26 et 27). La culture du cathéter était positive dans 9 cas (Obs. n° 2, 4, 10, 13, 19, 22, 23, 26 et 27).

Cette porte d'entrée exogène peut s'expliquer de deux façons :

- . d'une part, la faute d'asepsie au moment de la pose du cathéter ou de la perfusion : le cathéter est alors contaminé par un *Candida saprophyte* de la peau, ou à partir d'une candidose cutanée pré-existante s'il s'agit d'un *Candida Albicans*.

- . d'autre part, la mauvaise stérilisation du matériel de perfusion.

II - ETUDE CLINIQUE

A/ La séméiologie d'une septicémie à *Candida* est remarquable par sa pauvreté.

I°) La fièvre

est l'élément essentiel et le signe le plus constant du

du tableau clinique. C'est une température élevée, oscillant autour de 38-39° et 40°, qui résiste à toute antibiothérapie aussi variée soit-elle, survenant en général au cours d'une affection parfois elle-même grave, chez un malade soumis à un traitement antibiotique au long cours.

Le début survient en général alors que le malade est en voie de guérison ou en pleine convalescence de sa maladie initiale. C'est donc la fièvre qui est le signe capital qui conduit à faire pratiquer une hémoculture, clé du diagnostic.

Nos quatre malades personnels, ainsi que tous ceux que nous avons recueillis sans la littérature, avaient bien une fièvre élevée avant la déclaration de la septicémie à Candida.

Parfois la courbe de température ne montre pas ces clochers caractéristiques d'une décharge de germes dans la circulation, mais seulement une recrudescence thermique plus ou moins irrégulière chaque poussée étant séparée par des périodes de défervescence incomplète.

2°) Des frissons intenses accompagnent souvent la fièvre.

Ce fut le cas de nos trois malades personnels n°I, II et III

LOURIA et STIFF n'en retrouvent que dans 24% des cas au cours d'un travail sur 19 cas.

Nous retrouvons ce signe dans 4 cas sur les 27 de la littérature rapportés.

3°) Splénomégalie

Dans sa thèse sur un cas de septicémie à Candida, RABOT, D., a constaté une splénomégalie importante.

Dans leurs statistiques LOURIA et STIFF ne retrouvent par contre aucune hypertrophie de la rate parmi leurs 29 observations.

Nous n'avons pas noté de splénomégalie chez nos quatre malades personnels, nous n'en retrouvons que chez deux des 27 cas de la littérature rapportés (obs. n° 2 et 26).

4°) Par contre nous notons une hépatomégalie chez deux de nos 27 malades de la littérature (obs. n° 3 et 5). (Staphylococcie pleuropulmonaire - Hémorragies avec anurie post abortum).

5°) Chez le nourrisson on note souvent une anorexie, des vomissements avec diarrhée et, dans les cas graves ou non traités, une pâleur avec cyanose, hématomatose ou maelana, parfois une hépatomégalie, plus souvent une splénomégalie.

Chez le débile et le prématuré on note parfois une hypothermie brutale.

Il faut enfin faire mention d'une atteinte de l'état général précoce et souvent d'emblée marquée.

B/ Si sa symptomatologie est très réduite, la septicémie à Candida peut par contre donner lieu à de multiples localisations secondaires métastatiques dont les plus fréquentes sont, dans notre série de 31 observations : cardiaques, conjonctivo-palpébrales et urinaires.

I°) Les manifestations digestives :

- stomatite, pharyngo-oesophagite avec diarrhée profuse et parfois

sanglante à Candida sont le plus souvent l'origine des septicémies que leurs conséquences.

- parfois péritonite

2°) Les abcès sous-cutanés

Leur évolution, subaiguë, se fait spontanément vers la fistulisation. La ponction ou l'incision retire un pus brunâtre dans lequel il n'y a aucun germe, mais des levures, du mycélium et des spores. C'est le cas de l'observation de J. VIALATTE et Coll. (obs. n°7).

- soit abcès le long d'une veine perfusée et cet abcès était à l'origine de la septicémie (VIC-DUPONT).

- soit abcès secondaire à une dissémination hématogène.

3°) Localisations urinaires

Il peut s'agir :

- soit d'une élimination simple de levures par le rein : pyurie, a candidas avec leucocyturie, anurie et blocage tubulaire

- soit au cours des autopsies des formes graves ou inconnues de multiples abcès corticaux, quelquefois même une périnéphrite.

4°) Localisations nerveuses

- Souvent méningite subaiguë à liquide clair ou purulent
Cas de l'observation de CARRON et CHAVANIS 1954.
- Encéphalite ^{parfois} pouvant faire penser à une tumeur cérébrale. La ponction ventriculaire ramène du pus contenant des levures et des filaments mycéliens et en grand

nombre. L'examen anatomique des méninges et du cerveau mettra en évidence des granulomes inflammatoires typiques disséminés dans tout le névraxe. R.E. WEYBEL a signalé en 1952 une mycose de la moelle cervicale après traitement intra-rachidien par Pénicilline.

5°) Localisations cardiaques

Ces atteintes sont extrêmement graves (DEPARIS et MANIGAND).

Très souvent le diagnostic est de découverte d'autopsie .

Parfois le diagnostic est établi par examen électrocardiographique systématique au cours de la septicémie.

- La péricardite est exceptionnelle :

Notre malade personnel n°I avait présenté au cours de la septicémie une péricardite dont les altérations électrocardiographiques furent notées une dizaine de jours avant la première hémoculture positive à *Candida*. Les tracés se sont améliorés avec la guérison de la septicémie.

Dans une observation publiée par RICHET (obs. n° 5) , une telle complication était survenue chez l'un de ses malades, ce qui avait attiré notre attention.

- L'endocardite aiguë à *Candida* est plus fréquente que la péricardite. C'est le cas de l'observation de J. BOLDESCO et coll. en 1960, de J. VIALATTE et coll. (obs. n° 7) et de LOURIA et coll. (obs. n° I). L'endocardite mycosique ne diffère en rien de l'endocardite microbienne. La fièvre est le premier signe révélateur.

6°) Les localisations pulmonaires sont rares dans l'ensemble :

DEBRE et LELONG ne décrivent que deux cas de métastases hémotogènes au niveau de l'appareil respiratoire.

NEZELOFF, sur six observations de candidoses mortelles ne retrouve de lésions pulmonaires mycosiques que dans un seul cas.

Parmi nos trente et un cas étudiés nous retrouvons des localisations pulmonaires dans 5 cas (obs; n° 3, 6, 12, 25 et la nôtre n°IV).

Il peut s'agir soit de pneumopathie à candida, soit de bronchopneumopathie souvent très graves.

7°) Localisations palpébro-conjonctivales

Notre malade n°I avait présenté une atteinte palpébro-conjonctivale qui fut rattachée après coup à la surinfection à Candida lorsque l'on vit fondre et régresser les lésions sous l'influence du traitement à l'Amphotéricine B.

Avant que l'hémoculture ne revint positive, à l'acmé de la fièvre, il s'agissait d'une conjonctivite unilatérale droite avec larmoiement et oedème palpébral accompagnés dans l'angle externe de la paupière supérieure droite d'une petite tuméfaction mollasse, verruqueuse, sous-cutanée de la grosseur d'un petit pois rouge-jaunâtre. On peut invoquer pour cette localisation soit un embol hémotogène septique, soit une contamination exogène. En tout cas ni le vitrée ni la rétine n'était atteinte .

Dans un travail récent, L. PAUFIQUE et M. BONNET énumèrent l'ensemble des atteintes oculaires mycosiques, parmi elles ils

signalent la kératite à *Candida Albicans* (MATTA, CORCELLE), l'abcès du vitrée évoluant vers la panophtalmie (Madame RIMBAUD et coll.).

Parmi les 27 cas de la littérature nous notons deux cas avec localisations rétiniennes : (obs. n°7 et 20).

C/ Formes cliniques

1) Selon l'évolution nous distinguons :

- les formes suraiguës, à évolution rapidement mortelle (cas de notre malade personnel n° IV) et

- les formes subaiguës dont l'évolution s'étend sur plusieurs mois, voire plusieurs années. C'est le cas de l'observation n° I de LOURIA , qui fut traité à trois reprises sur 16 mois.

2) Selon les localisations il nous faut signaler :

- les formes neurologiques dont le diagnostic n'est le plus souvent fait qu'à l'autopsie, par la présence de granulomes inflammatoires disséminés dans tout le névraxe ;

- l'endocardite subaiguë : le tableau clinique est assez flou et sévère, avec aggravation progressive de l'état général jusqu'à la cachexie terminale. Là encore le diagnostic est souvent fait à l'autopsie.

3) CHAPTAL et coll. décrivent :

- les formes septico-pyo-hémiques diffuses mortelles : ce sont les formes les plus anciennement connues. Le diagnostic dans la grande majorité des cas n'est posé que lors de l'examen nécropsique, par la présence de nombreux abcès disséminés dans plusieurs organes: poumons, reins, coeur, paroi intestinale, etc...

Elles surviennent surtout chez l'enfant. L'évolution est souvent rapide, parfois subaiguë.

- les formes septico-pyo-hémiques moins diffuses et curables, à localisations peu nombreuses, pour lesquelles le traitement à permis d'obtenir la guérison.

Enfin, pour clore ce chapitre de la clinique sur les septicémies à Candida, signalons que ce qui doit attirer l'attention, c'est la présence d'une fièvre anarchique et inexplicquée chez un malade depuis longtemps soumis à de hautes doses d'antibiotiques, totalement inefficaces.

III - PRONOSTIC

Si le pronostic des septicémies à Candida est largement amélioré ces dernières années, grâce surtout à l'Amphotéricine B., il faut reconnaître que ce pronostic dépend aussi de l'âge, du genre de Candida, et surtout en grande partie de la maladie initiale sur laquelle survient cette surinfection à levures.

Nous envisagerons successivement au cours de ce chapitre le pronostic selon l'âge, le traitement cortisonique, le genre de Candida, la porte d'entrée et la maladie initiale.

A/ L' âge :

L'âge ne semble jouer qu'un rôle secondaire sur l'évolution des septicémies à Candida.

Parmi les 31 cas étudiés nous déplorons 12 décès (obs. n° I, 2, 8, I2, I3, I4, I8, 22, 23, 27 et les nôtres n° III et IV), ainsi répartis :

- 3 décès chez des personnes de 67 à 72 ans (obs. n° 8, 23 et la nôtre n° III)
- 5 décès " " de 30 à 42 ans (obs. n° I, 2, I8, 25 et la nôtre n° IV)
- 2 décès " " de I2 et I6 ans (obs. n° I3 et 22)
- 2 décès " " de moins de I an (obs. n° I2 et I4).

B/ Traitement cortisonique

Certains pensent que le pronostic varie avec un traitement cortisonique , selon que celui-ci est administré antérieurement à la septicémie, ou au cours du traitement antifongique.

- Cortisone antérieure qui pourrait soit favoriser la multiplication des levures, soit diminuer les moyens de défense de l'organisme.

Nous n'avons administré de corticoïdes pendant cette période qu'à un seul de nos malade (n° IV) les 3 autres n'en ayant pas reçu.

Parmi les 27 cas de la littérature, nous notons I8 cas avec un traitement cortisonique antérieur, parmi lesquels nous enregistrons 5 décès (obs. n° 2, 8, I2, I3, et I8), survenus sur :

- Carcinome du col avec hémorragies (obs. n° 2)
- Endocardite avec arythmie complète (obs. n° 8)
- Fibrose kystique du poumon (obs. n° I2)
- Leucose aiguë (obs. n° I3)
- Gangrène, artérite, amputation avec septicémie à staphylocoque (obs. n° I8)

- Cortisone pendant le traitement antifongique :

nous avons associé des corticoïdes chez nos 3 malades personnels de façon systématique sous forme d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone intra-veineuse. Nous notons 1 décès survenu au cours d'un tétanos gravissime (obs. n°III)

Parmi les 27 cas de la littérature nous remarquons 4 cas (obs. n° 7, I4, 2I et 23) avec un traitement cortisonique associé à l'Amphotéricine B. Parmi ces 4 cas nous notons 2 décès (obs. n° I4 et 23), survenus l'un chez un enfant de I4 jours (obs. n° I4) opéré de sténose jéjunale, l'autre chez un sujet de 7I ans avec asystolie (n° 23).

Ces faits confirment ce que nous avons relaté au chapitre des facteurs favorisants : le rôle de la cortisone comme facteur aggravant est fort discutable. En tout cas elle est même indispensable du moment où le traitement par l'Amphotéricine B est commencé.

C/ Le pronostic varie-t-il avec le genre de Candida en cause ?

Parmi les 3I cas de notre étude furent isolés 4 souches de Candida : C. Albicans, Tropicalis, Kruséi et Guilliermondi.

Mortalité obtenue par genre de Candida :

Candida Albicans : 24 malades dont 9 décès (obs. n° I, 2, I2, I3, I4, I8, 22, 23 et la nôtre n° IV)

Candida Tropicalis: 4 malades dont 3 décès (obs. n° 8, 27 et la nôtre n°III)

Candida Kruséi : 2 malades dont 0 décès

Candida Guilliermondi: I malade 0 décès

Il semblerait donc que *Candida Tropicalis* soit plus virulent que les autres.

D/ Pronostic selon la porte d'entrée

- La porte d'entrée endogène est constituée soit par un muguet bucco-pharyngé, soit par la prolifération de levures bronchiques , intestinales ou même cutanées.

Nous retrouvons un muguet chez 13 malades, dont 5 décès (obs. 2, 8, 18, 23, et le nôtre n°III).

- - La porte d'entrée exogène est constituée essentiellement par un cathéter ou une perfusion intra-veineuse.

De nos 31 malades nous notons 23 porteurs d'un cathéter ou d'une perfusion intra-veineuse, parmi lesquels 9 décès (obs.n° I, 2, 12, 13, 18, 22, 27 et les nôtres n° III et IV).

E/ Maladies initiales et pronostic

Nous l'avons déjà vu, le pronostic des septicémies à *Candida* est lié à la maladie initiale sur laquelle survient cette surinfection.

Parmi les 31 cas ainsi étudiés nous avons noté 12 décès dont la répartition par maladie est la suivante :

- . Pour 13 malades porteurs d'affections microbiennes (septicémies à staphylocoques et autres) nous notons 3 décès (obs. n°22 et les nôtres n) III et IV)
- . Pour 5 malades porteurs d'affections cardio-vasculaires nous notons 4 décès (obs.n°I, 8, 23 et 27)
- . Pour 6 malades porteurs d'affections chirurgicales nous notons 2 décès (obs. n° 14, 18)

- Pour 4 malades porteurs d'affections néoplasiques ou d'hémopathies malignes nous notons 3 décès (obs. n° 2, I2 et I3)
- Pour 3 malades porteurs d'affections gynécologiques, urinaires chroniques ou autres, ou n'avons pas de décès.

Outre les affections fatales en soi, nous retrouvons la plus forte mortalité parmi les affections cardio-vasculaires.

Donc, parmi les affections non fatales en soi, la complication d'une septicémie microbienne par une septicémie à levures ne représente pas une surinfection particulièrement grave, ce qui n'est pas le cas d'une septicémie à levures compliquant une affection cardio-vasculaire. On retrouve là le mauvais pronostic de l'endocardite infectieuse microbienne avec le comportement particulièrement défectueux de l'endocarde vis-à-vis de l'infection quelle qu'elle soit.

IV - DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

L'établissement rapide du diagnostic est très important car il permet d'instituer un traitement précoce. Nous examinerons les examens parasitologiques et biologiques.

A/ Examens parasitologiques

I°) L'hémoculture est l'examen capital, clé du diagnostic. Le germe doit être retrouvé à plusieurs reprises pour éliminer la possibilité d'une simple contamination. Le germe sera isolé sur bouillon glucosé ayant séjourné : 2 à 3 jours à l'étuve à 27 - 27°.

Tous les cas de notre étude à l'exception d'un seul (obs. n° 22) ont été confirmés par hémocultures positives à Candida.

D'autres cultures mettent souvent le même *Candida* en évidence : Selles, sécrétions bronchiques, urines, etc...

Lorsque l'hémoculture est négative et que les présomptions de septicémie à *Candida* sont suffisamment grandes, le diagnostic peut être basé sur l'isolement, à plusieurs reprises du *Candida* dans le L.C.R., la gorge, et surtout à l'uroculture. Ce fut le cas de l'observation rapportée dans sa thèse par GOLDGRAN, S. (Obs. n° 22) où le diagnostic fut posé par isolement de *Candida* sur cultures du LCR, de la gorge, du pus, d'abcès, et des urines.

La culture du cathéter, lorsqu'elle est positive, est une preuve à l'appui à l'hémoculture, et plaide en faveur d'une porte d'entrée exogène. La culture du cathéter avait été positive chez un seul de nos malades (obs. n° IV) personnels. Chez les 27 malades de la littérature, nous retrouvons 9 cas (obs. n° 2, 4, 10, 13, 19, 22, 23, 26, 27) avec cultures de cathéter positives.

Pour nos 4 malades personnels, les souches suivantes ont été isolées :

. <i>Candida Albicans</i>	: 1 fois
. <i>Candida Kruséi</i>	: 2 fois
. <i>Candida Tropicalis</i>	: 1 fois

Pour les 27 cas recueillis dans la littérature, furent isolées les souches suivantes :

. <i>Candida Albicans</i>	: 23 fois
. <i>Candida Guilliermondi</i>	: 1 fois
. <i>Candida Tropicalis</i>	: 3 fois

2°) Identification du germe

En effet, une fois le germe isolé à l'hémoculture, il faut l'identifier pour déterminer l'espèce en cause. Sur les 31 cas

ici étudiés, 4 souches de Candida ont été isolées :

. Candida Albicans	: 24 fois
. Candida Tropicalis	: 4 fois
. Candida Kruséi	: 2 fois
. Candida Guilliermondi	: 1 fois

L'identification des Candidas repose :

a) sur l'aspect macroscopique des cultures sur milieu de Sabouraud:

- C. Albicans pousse aussi ^{bien} à 27 qu'à 37°, donne des colonies crémeuses et muqueuses, luisantes, blanches et bien liées, caractéristiques.

- C. Guilliermondi donne des colonies blanches crémeuses bien liées.

- C. Kruséi donne des colonies souvent confluentes et membranées, d'un blanc grisâtre assez terne, et les levures s'émulsionnent assez mal en sérum physiologique.

- C. Tropicalis donne des colonies grasses et muqueuses, luisantes, mais plus ternes que celles de C. Albicans, abondantes avec formation d'anneaux caractéristiques.

b) sur l'aspect microscopique : sur milieu P.C.B. (Pomme de terre, carottes, bile):

- C. Albicans : les colonies de C. Albicans présentent une filamentation rapide et abondante en 24 heures avec des pseudo-mycéliums ébouqués de blastospores abondants, présence d'organes caractéristiques et spécifiques de l'espèce Candida Albicans: les chlamydospores.

- C. Guilliermondi : les colonies de C. Guilliermondi présentent des pseudo-mycéliums abondants avec présence de blastospores en

bouquets, moins fournies que ceux de *C. Albicans*. Il n'y a pas de chlamydospores.

- *C. Kruséi* filamente assez peu, le pseudo-mycélium est peu ramifié, il n'y a pas de formation de chlamydospores.

- *C. Tropicalis* : filamente très peu, le pseudo-mycélium est peu ramifié et surtout il n'y a pas de formation de chlamydospores.

c) sur l'auxanogramme qui étudie l'assimilation des sucres en vue de la croissance de la levure :

- *C. Albicans* assimile le glucose, saccharose, maltose et galactose sauf le lactose.

- *C. Guilliermondi* assimile le glucose, saccharose, maltose, galactose .

- *C. Kruséi* assimile le glucose seulement.

- *C. Tropicalis* assimile le glucose, saccharose, maltose, galactose.

Ils assimilent tous le nitrate de potassium et le sulfate d'ammonium.

d) sur le zymogramme qui étudie le pouvoir fermentatif des sucres par l'acidification du milieu et le dégagement de gaz :

- - *C. Albicans* : fermentation rapide avec production importante de gaz pour le glucose et le maltose, plus lente pour le galactose, absence de fermentation avec le lactose.

- - *C. Guilliermondi* produit la fermentation du glucose et du saccharose avec production importante de gaz. Le galactose n'est que faiblement fermenté.

- - *C. Kruséi* : seul le glucose est fermenté.

- - C. Tropicalis : fermentation rapide avec abondance de gaz avec le glucose, saccharose, maltose et galactose ; le lactose n'est pas fermenté.

e) pouvoir pathogène expérimental

- C. Albicans est pathogène pour l'homme et les animaux de laboratoire, en particulier le cobaye ; l'inoculation par voie intrapéritonéale entraîne la généralisation du champignon et la mort de l'animal en 3-6 jours.

- C. Guilliermondi : classiquement le Candida Guilliermondi n'est pas pathogène pour le lapin et le cobaye.

- C. Kruséi n'a pas de pouvoir pathogène expérimental chez l'animal. Chez l'homme on le trouve comme saprophyte assez banal des téguments notamment au niveau des plis et des régions baignées par la sueur.

- C. Tropicalis est pathogène chez l'homme, pathogène chez l'animal dans 50% des cas. La souche de notre malade n° III était inoculée au cobaye : il y eut généralisation du champignon qui avait entraîné la mort du cobaye en quelques jours. (Dr Despeigne).

Les 3 souches de Candida (Candida Albicans, Kruséi et Tropicalis) de la clinique des Maladies Infectieuses, ont été isolées par hémocultures, La culture du cathéter de perfusion était une fois positive à Candida Albicans, et identifiées par :

- examen macroscopique,
- examen microscopique,
- auxanogramme et zymogramme

au laboratoire de parasitologie de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Dr Despeigne).

3°) Anatomie pathologique

Deux types de lésions peuvent être observés selon le type de viscère atteint :

- sur une muqueuse, telle une muqueuse digestive, on peut constater que celle-ci est très rouge, d'aspect congestif sans ulcération macroscopique, recouverte de nombreuses fausses membranes adhérentes, blanches, très épaisses, remplies de filaments mycéliens et de spores, qui s'étendent jusque dans la musculature; on constate à l'examen histologique d'un coupe l'ulcération de cette muqueuse.

- au niveau d'un viscère plein par contre, tel le rein, il y a présence de granulations disséminées, blanches, de la grosseur d'une tête d'épingle, tant en profondeur qu'en surface, l'organe est augmenté de volume, bosselé.

Histologiquement ces lésions correspondent au granulome inflammatoire, lésion princeps de la maladie.

Ces granulomes siègent le plus souvent au voisinage des vaisseaux et l'on peut constater histologiquement des lésions d'endovasculite mycosique typique responsables des embols septiques.

Ces lésions expliquent :

- d'une part la propagation possible en profondeur du muguet à partir d'un foyer local bucco-pharyngé par exemple.

- d'autre part, l'extension par voie lymphatique ou sanguine et la possibilité des formes cliniques différentes ,
septicémies pures et
septico-pyo-hémiques de la maladie (Chaptal J. et coll.).

Pour nos deux malades personnels décédés, il n'a pas été pratiqué d'examens anatomopathologiques.

B/ Examens biologiques

I/ Hémogramme

La formule sanguine n'a rien de caractéristique.

Il s'est agi pour :

- NEZELOFF et SARRAUT d'une hyper leucocytose à polynucléaires.
- LOURIA et STIFF : la leucocytose est très fréquente et variable.
- DEBRE et LELONG : leucocytose avec lymphomonocytose.
- GOLDGRAN S. : leucocytose à polynucléaires.

Pour nos 4 observations personnelles :

• malade n°I	leucocytose à 14400 avec polynucléaires neutrophiles	79%
• malade n°II	" 16200 " " "	71%
• malade n°III	" 16400 " " "	81%
• malade n° IV	" 23200 " " "	85%

La série rouge était normale ou subnormale.

2) Réactions immunologiques des Candidas

Cette question n'a été abordée dans aucune des observations ici étudiées, mais nous croyons qu'elle pourrait contribuer à l'avenir au diagnostic des candidoses.

En effet la présence de levures dans une hémoculture ou une uroculture peut ne traduire qu'un simple transit sans lendemain (RIMBAUD et coll.). Il est donc apparu d'un grand intérêt de trouver un test d'appréciation de la gravité de la mycose, de la pénétration en profondeur, voire de la détermination métastatique viscérale de l'agent pathogène.

L'immunologie des Candidas a donc pour but de mettre en évidence :

- soit des anticorps spécifiques des Candidas,
- soit une réaction d'hypersensibilité cutanée retardée signant une candidose.

(I) Les différentes techniques qui peuvent être utilisées :

- Réaction d'agglutination des Candidas mis en suspension
- Réaction d'agglutination des particules sensibilisées par un extrait de Candida,
- Réaction de fixation de complément
- Réaction de précipitation par : $\left\{ \begin{array}{l} \text{Immunodiffusion en gelose} \\ \text{Immunoélectrophorèse} \end{array} \right.$
- Réaction d'immunofluorescence
- Intradermoréaction à la candidine.

(2) Quelle est la valeur de ces réactions ? :

Toutes ces réactions sont communes à toutes les variétés de Candidas .

a) Les agglutinines et les précipitines ne signent pas obligatoirement le caractère pathologique. Certains Candidas (Candida Albicans) sont extrêmement fréquents chez l'homme à l'état saprophyte et il faut trouver des réactions qui permettent d'affirmer que les anticorps qu'on peut trouver signent une atteinte pathologique par la levure et non un simple saprophytisme.

b) La réaction de fixation du complément :

Les anticorps fixant le complément au contraire, lorsqu'ils sont présents signent le caractère pathologique de l'atteinte par les Candidas, ne donnent pas de réaction croisée avec l'histoplasmosse. (RIMBAUD et collaborateurs). La valeur de ces anticorps tient au fait

qu'ils disparaissent rapidement après la guérison. Malheureusement ils n'apparaissent que dans les infestations parasitaires importantes. Le taux d'anticorps obtenu est peu important par rapport aux taux observés en bactériologie et virologie.

c) L'immunoélectrophorèse permettrait d'isoler les antigènes spécifiques de chaque variété de Candida. On emploie les extraits des différents Candidas, un immun-sérum de lapin anti Candida Albicans. Donc, par immunoélectrophorèse on peut théoriquement savoir si un sérum contient des anticorps contre Candida Albicans seulement ou contre d'autres Candidas.

Si ces antigènes peuvent être purifiés ils serviraient pour des réactions de fixation du complément qui seraient alors spécifiques de C. Albicans.

d) L'intradermoréaction est commune à tous les Candidas ne signe pas obligatoirement la pathogénécité de la levure dans l'organisme sensibilisé.

T R A I T E M E N T

Le traitement comporte le traitement prophylactique et le traitement curatif.

A/ Traitement prophylactique

- Dépistage des mycoses localisées au cours traitements antibiotiques et les traiter par la Mycostatine.

- L'association systématique de Mycostatine aux traitements antibiotiques prolongés et à tout traitement antibiotique , même court, chez les sujets prédisposés, est à notre avis discutable.

- Précautions d'asepsie pour le matériel de perfusions : cathéters, tubulures, etc...

B/ Le traitement curatif

Consiste :

- à mettre le malade dans de meilleures conditions générales possibles, envisager l'arrêt progressif ou immédiat des antibiotiques en cause, si un tel arrêt ne connaît pas de contre-indications vitales (P. MOLLARET et R. BASTIN).

- à donner un traitement tonifiant : vitamines, régime hyperprotidique, transfusions au besoin.

Modalités du traitement

1°) L'ablation du cathéter de perfusion quand il existe, représente un geste indispensable puisque dans certains cas il est responsable de l'inoculation.

Chez notre malade N° I il avait été enlevé trois jours avant la première hémoculture revenue positive et 7 jours avant le début du traitement par l'Amphotéricine B.

Vic-Dupont attache une grande importance à ce geste pour lui essentiel puisqu'il estime qu'il peut à lui-seul amener la guérison. Ce qui ne fut pas le cas de notre observation. L'ablation du cathéter doit être complétée par l'arrêt des antibiotiques de couverture.

2°) L'emploi des antibiotiques antifongiques

Nous ne dirons qu'un mot de la Mycostatine. Nous l'avons déjà vu plus haut, son rôle est prophylactique. Elle ne diffuse pas ou très peu, dans les tissus, n'étant pas absorbée, donc elle est sans effet sur la septicémie elle-même. C'est donc de l'Amphotéricine B qu'il sera question dans cet exposé.

Traitement par l'Amphotéricine B.

I) Présentations :

L'Amphotéricine B pour perfusions intra-veineuses (Fungizone Squibb) est présentée en flacons de 50 mgr d'Amphotéricine B. pure, combinée avec 41 mgr de désoxycholate de sodium dans une solution tampon de phosphate. Le produit se présente sous forme lyophilisée. Pour l'emploi, on la dissout dans une solution glucosée à

5%. L'emploi de sérum physiologique est à proscrire à cause du précipité obtenu.

2) Voies d'administration et posologie

a) les voies orale et intra-musculaire n'offrent aucun intérêt thérapeutique, quoique bien supportées; on obtient jamais de guérisons par ces voies (RICHEL et DROUHET).

b) La voie intra-veineuse

C'est la voie la plus sûre et la plus utilisée. On emploie en perfusions très lente, en 5 - 6 heures au moins, des doses de l'ordre de 0,10 à 0,25 mg/kg/jour, le produit étant dilué dans 500 ml de sérum glucosé à 5%. Selon la tolérance du malade, les doses seront augmentées par palliers successifs de 0,4 - 0,6 - 0,8 mgr, pour atteindre 1 mgr/kg/jour, sans toutefois dépasser la dose maxima de 1,5 mgr/kg/jour.

La concentration sanguine restant élevée durant 24 heures et pour éviter une accumulation du produit, on peut faire trois perfusions par semaine ou toutes les 48 à 72 heures.

. Les concentrations de l'Amphotéricine B. dans le sang :
Selon LITTMAN, à la dose de 1 mgr par kilo, l'Amphotéricine B est retrouvée dans le sang à une concentration maxima de 1,8 mg/ml.

DROUHET retrouve 2 à 3 mug/ml

SEABURY et DASCUMB ont retrouvé 3-4 mug/ml dans les heures qui suivent la perfusion, 1 à 2 mug/ml quatre heures après.

. Les concentrations rachidiennes sont plus faibles que dans le sang, mais dépassent le minimum nécessaire pour inhiber la levure.

SEABURY et DASCUMB ont retrouvé 0,04 mug/ml avec la dose de 1 mg/kg

Mac CULLOUGH et LOURIA ont détecté 0,09 $\mu\text{g} / \text{ml}$.

Certains auteurs ont préconisé la voie intra-rachidienne pour pallier à la faible diffusion de l'antibiotique dans le L.C.R.

c) la voie intra-rachidienne est utilisée par certains auteurs pour les formes méningées (Cas du malade de GOLDGRAN (obs. n°22)).

On injecte 20 à 25 mgr d'Hémissuccinate d'Hydrocortisone pour éviter les risques d'une anchaol'dite.

SEABURY et DASCAMB préconisent 1 mg d'Amphotéricine B dilué dans 3 ml de LCR, deux fois par semaine.

LITTMAN conseille 0,5 à 0,7 mg dilués dans 5 ml de LCR tous les deux ou trois jours jusqu'à ce que le LCR devienne stérile.

UTZ recommande 0,25 à 1 mg tous les 3 jours.

Après chaque injection qui sera faite le plus lentement possible, le malade sera étendu en décubitus dorsal pendant au moins une heure, la tête basse.

La concentration rachidienne par cette voie serait de 0,33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ vingt quatre heures après l'injection (SEABURY et DASCAMB).

3) Durée du traitement

La durée du traitement est variable selon les sujets:

- Il a suffi de deux perfusions pour l'un des malades de GOLDGRAN (obs. n°9).
- Il a fallu 3 cures sur 16 mois, totalisant 7,84 gr d'Amphotéricine B, chez l'un des malades de LOURIA (obs. n°1).

Comme nous venons de la voir, l'Amphotéricine B. par voie buccale est peu absorbée. Quelques cas de mycoses profondes ont été guéris ou améliorés par de fortes doses de 2 à 4 gr par 24 heures, mais la plupart n'ont pas répondu favorablement et on doit en principe recourir à la voie intra-veineuse. La voie intra-rachidienne n'est que rarement utilisée. L'Amphotéricine B. en intra-veineuse représente donc le traitement de choix à l'heure actuelle.

4) Accidents dus à la toxicité de l'Amphotéricine B.

a) Le choc cardio-vasculaire vient au premier plan. Selon la tolérance du malade, il peut être brutal, parfois irréversible. Il s'accompagne souvent de l'un ou plusieurs des signes suivants : frissons intenses, hyperthermie parfois à 40°, suivie d'une hypothermie brusque à 36°, céphalées, nausées, vomissements, transpirations, cyanose, hallucinations, convulsions, myalgies diffuses.

Le choc peut survenir pendant ou après la perfusion et dure quelques heures à une journée.

Céphalées, nausées et vomissements sont plus intenses encore lorsque l'Amphotéricine B est administrée par voie intra-rachidienne.

L'interprétation de ces troubles reste encore dans le domaine des hypothèses. Certains auteurs (GANTZ et NUETZEL), sans les mettre formellement en doute, estiment qu'il est délicat de les attribuer à la seule toxicité de l'antibiotique, puisque la plupart d'entre eux rentre dans le tableau clinique de la septicémie elle-même ou de la maladie initiale sur laquelle elle survient.

DROUHET, LITTMAN, UTZ rappellent seulement que ce choc est d'autant moins intense que les doses sont faibles et les perfusions plus lentes.

En réalité, le problème est de savoir si l'Amphotéricine B. détermine ce choc par sa propre toxicité, dans quel cas on devrait le reproduire expérimentalement chez l'animal et l'homme sains. Or il est intéressant de souligner que dans les études expérimentales de DROUHET sur le chien et le lapin ces incidents ne sont pas rapportés. Aussi le Professeur J.P. Garin propose-t-il (1) de la dénommer, en attendant la preuve contraire, choc "mycosique" ou "mycolytique" pour le rapprocher du choc bactériémique, accident de la lyse microbienne que l'on peut observer au cours de la fièvre typhoïde traitée par le Chloramphénicol ou la septicémie à E. Coli traitée par la Colimycine. Cette hypothèse expliquerait alors pourquoi ce choc est d'autant moins intense que les doses administrées initialement sont minimales (thèse YONGUI).

Notre malade personnel n° III a fait, dès le deuxième jour du traitement, un choc cardio-vasculaire, mais qui, semble-t-il, est indépendant de l'injection de l'Amphotéricine B.

b) les phlébites peuvent survenir dès la deuxième semaine.

c) La toxicité rénale se manifeste par une rétention azotée isolée sans atteinte apparente des autres fonctions rénales (glomérulo-tubulaires). L'azotémie peut atteindre plus de 1 gr, surtout lorsque les doses quotidiennes d'Amphotéricine B atteignent ou dépassent 1 mgr par kilo. Elle diminue quand on restreint les doses, disparaît complètement sans laisser de séquelles à l'arrêt du traitement. On sait que l'élimination de l'Amphotéricine se fait surtout par voie rénale mais le mécanisme pathogénique de cette azotémie reste encore obscure.

Notre malade personnel n° I présenta une urémie à 1 gr 50 pendant le traitement à l'Amphotéricine B. Elle ne fut que transitoire et disparut alors que le traitement était poursuivi.

d) L'atteinte hépatique peut se manifester soit par une défail-

(1) Société Française de Mycologie Médicale: Réunion Provinciale le 25 Mai 1963 à LYON.

lance hépatique totale due à l'administration prolongée de l'Amphotéricine, soit par la perturbation des tests hépatiques classiques.

e) L'atteinte du tractus gastro-intestinal se traduit par une gastro-entérite hémorragique et des moélanas. Les Laboratoires SQUIBB^{en} et DROUHET ont reproduit expérimentalement chez le chien.

f) Toxicité sanguine : D'après LITTMAN, l'Amphotéricine B n'est pas toxique pour la moelle osseuse.

Une anémie peut, dans certains cas, apparaître dès la deuxième semaine, que SMITH attribue à une action directe de l'antibiotique sur le globule rouge. L'anémie est hypochrome, ferriprive.

5) Prévention des accidents dus à l'Amphotéricine B.:

Il faut souligner que ces accidents sont d'intensité variable selon la tolérance du malade, ils sont réversibles. Il est facile de les éviter ou de les atténuer, moyennant certaines précautions :

a) L'Amphotéricine B est un produit dont l'usage sera fait en milieu hospitalier sous surveillance de la tension artérielle, du pouls et de la température.

b) Il faut débiter le traitement par des doses très faibles, progressivement croissantes selon la tolérance du malade, en perfusions très lentes en 5 à 6 heures au moins.

c) Donner un anti-histaminique un quart-d'heure avant la perfusion.

d) Adjoindre au traitement de l'héparine et de l'Hémisuccinate d'Hydrocortiqone par voie intra-veineuse.

e) Arrêter provisoirement le traitement pendant 3 à 4 jours en cas d'incident.

6) Doses d'Amphotéricine B administrées et tolérance chez nos malades personnels :

- Malade n° I

Dès les résultats des hémocultures positives à Candida, le traitement à l'Amphotéricine B fut mis en route. Posologie au début très faible, puis progressivement croissante, perfusion intraveineuse très lente en 5 heures, sous couvert d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone et adjonction d'héparine.

La dose de 5 mgr au début fut portée à 50 mgr tous les deux jours en fin de traitement. La tolérance fut bonne au début. La dose totale administrée était de 837 mgr en un mois et demi.

Effet du traitement :

- La courbe thermique était normalisée en 48 heures
- Les hémocultures se sont négativées dès le 7^e jour, ainsi que les coprocultures, urocultures et sécrétions bronchiques.

Incidents :

- L'urémie monta jusqu'à 1 gr 50 pendant le traitement, mais ne fut que transitoire et disparut alors que le traitement par l'Amphotéricine B était poursuivi.
- Une anorexie invincible à la 7^e semaine, qui obligea à arrêter l'Amphotéricine.

Malade n° II

Le traitement par l'Amphotéricine B fut installé dès le

résultat des hémocultures positives à Candida. Le premier jour 5 mgr ont été perfusés en 6 heures sous couvert d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone et adjonction d'Héparine.

La dose est augmentée de 2 à 3 mgr chaque jour. Les doses ont été quotidiennes les premiers jours, puis tous les deux jours. Le traitement étalé sur 34 jours totalisa 249 mgr.

Effet du traitement :

- L'apyrexie était obtenue définitive dès le 3^e jour.
- Les hémocultures, urocultures et coprocultures sont restées stériles à partir du 15^e jour.

Incident :

- L'urée sanguine n'a pas dépassé le chiffre de 0,43 gr pendant le traitement à l'Amphotéricine.

Malade n° III

Ce malade a reçu 6 mgr d'Amphotéricine B en perfusion durant 6 heures, sous couvert d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone.

Incident :

Le malade a présenté dès le lendemain de la perfusion d'Amphotéricine un collapsus cardio-vasculaire irréversible, mais qui semble-t-il indépendant de l'injection d'Amphotéricine B.

Malade n° IV

Il est décédé le jour où revenaient les résultats des hémocultures positives à Candida. Le décès serait survenu probablement par engagement cérébral.

Tous nos cas étudiés ici, ceux de la Clinique (sauf un, obs. n°IV) et ceux de la littérature, ont reçu le traitement spécifique anti-mycosique, c'est-à-dire l'Amphotéricine B.

Le traitement antibiotique antérieur a été arrêté en même temps que la thérapeutique spécifique était instituée chaque fois que l'état infectieux le permettait. Dans tous les cas enfin, le cathéter en place depuis longtemps fut retiré.

La dose totale d'Amphotéricine administrée chez nos malades personnels était de 6, 249 et 837 mgr. Pour les cas de la littérature, à l'exception du cas de LOURIA (obs. n°1) qui a reçu 7,84 gr en 3 cures, les doses se situent entre 12 et 1709 mgr.

La durée du traitement fut variable, de 2 à plusieurs jours. Mais nous croyons que le traitement doit être poursuivi pendant au moins un mois, surtout dans les cas où il existe des foyers mycosiques métastatiques, pour n'être interrompu que sur un ensemble de signes cliniques et biologiques rassurants.

Sur 31 cas ainsi étudiés, dont 26 survenus au cours d'affections habituellement curables, nous obtenons 8 décès et 18 guérisons.

Ainsi le traitement d'une septicémie à *Candida* comporte non seulement la suppression du mécanisme déclenchant et l'arrêt des antibiotiques, mais surtout l'utilisation de l'antibiotique spécifique c'est-à-dire l'Amphotéricine B.

Malgré cela, le pronostic n'est pas toujours favorable. Le pronostic est donc le fait de la gravité de la maladie primitive. La difficulté principale réside dans un diagnostic aussi précoce que possible.

7) Relation entre la dose totale administrée et les résultats obtenus chez des malades dont la dose est indiquée :

Doses	Nombre	Décès	Guérisons
> 1 gr	4	2	2
< 1 gr	16	7	9

8) Rôle joué par la Cortisone associée à l'Amphotéricine B. :

Nos trois malades personnels ont systématiquement reçu de l'Hémisuccinate d'Hydrocortisone associée à l'Amphotéricine B. Nous avons eu 2 guérisons et un décès (obs. n°III).

Parmi les cas de la littérature il y a 4 cas (obs. n°7, 14, 21, et 23) avec de la Cortisone associée à l'Amphotéricine B. Nous notons deux guérisons et deux décès (obs. n° 14 et 23).

Nous avons donc dans l'ensemble 7 cas où les corticoïdes ont été associés à l'Amphotéricine B, avec les résultats suivants :

4 guérisons (obs. n° 7, 21 et les nôtres n° I et II)

3 décès (obs. n°14, 23 et le nôtre n° III)

9) De l'ensemble des 31 observations ainsi étudiées, nous enregistrons 5 décès survenus de façon brutale au cours du traitement par l'Amphotéricine B, qui se répartissent suivant l'âge et le sexe :

- suivant le sexe : sur 5 décès, 2 femmes (obs. n°23 et la nôtre n°III)

3 hommes (obs. n°13, 18 et 26)

- suivant l'âge: sur 5 décès: 12 ans (obs.n°I3)
 36 et 42 ans (obs.n°26 et 18)
 71 ans (notre obs. n°III)
 72 ans (obs. n° 23)

E V O L U T I O N

I) Sur nos trois cas personnels ayant reçu l'Amphotéricine B.

- L'évolution s'est faite vers la mort dans un cas (obs.n°III). Le décès est survenu chez une femme de 71 ans, au trentième jour d'un tétanos gravissime, un jour après la perfusion de 6 mgr d'Amphotéricine B, dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, coïncidant sans doute avec la phase terminale de la maladie associée.

- L'évolution s'est faite vers la guérison dans les deux autres cas, le premier (obs. n°I) en un mois et demi, le deuxième (obs.n°II) en un mois. Les hémocultures se sont négativées dès le 7^e jour dans le premier cas, dès le 14^e jour dans le deuxième.

Nous n'avons observé ni rechute ni résistance de la levure au médicament spécifique.

2) Sur les 27 cas de la littérature dont 23 survenus au cours d'affections non fatales en soi

- L'évolution s'est faite vers la mort dans sept cas (obs. n°1, 8, 14, 18, 22, 23 et 27)

. Dans un cas (obs. n°1) la guérison de la septicémie fut obtenue après trois cures d'Amphotéricine B. Le décès est survenu sur une sténose mitrale ayant nécessité une commissurotomie.

. Dans un autre cas (obs. n°22) la septicémie à *Candida* était acquise, le décès est survenu quarante-cinq jours après l'arrêt du traitement par l'Amphotéricine.

. Dans les cinq autres cas (obs. n°8, 14, 18, 23 et 27) l'évolution mortelle, coïncidant avec la phase terminale de la maladie primitive n'a pas dépassé 14 jours, sauf un seul (obs. n°8) qui est mort au 17^e jour.

- L'évolution s'est faite vers la guérison dans seize autres cas (obs. n°3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 24 et 26), en prenant pour critères de guérison, l'apyrexie et la disparition des levures de tous les prélèvements humoraux.

Chaque fois, le traitement de la Septicémie à *Candida* par l'Amphotéricine B a paru efficace : nous n'avons pas observé de rechute après négativation des hémocultures, c'est dire la remarquable efficacité de l'Amphotéricine B.

=====

CONCLUSIONS

A partir de 4 observations personnelles recueillies à la Clinique des Maladies Infectieuses à Lyon et de 27 cas de la littérature, nous avons fait une étude étiologique, clinique et thérapeutique des Septicémies à Candida.

I) Au point de vue étiologique 3 points méritent d'être signalés:

- leur fréquence a sensiblement augmenté depuis l'emploi systématique et prolongé des antibiotiques à hautes doses. Les corticoïdes ne semblent jouer qu'un rôle secondaire.

- la porte d'entrée endogène est la plus fréquente ; la notion d'une inoculation accidentelle mérite d'être notée.

- ces septicémies presque toujours secondaires, surviennent au cours d'autres affections parfois elle-même graves.

2) Le tableau clinique réalisé est celui de toute septicémie, température élevée avec localisations secondaires métastatiques . Parmi celles que nous avons observées il faut retenir les localisations cardiaques, palpébro-conjonctivales et urinaires.

3) Le diagnostic de laboratoire repose essentiellement sur l'hémoculture qui doit être positive à plusieurs reprises. Elle sera complétée par l'identification de l'espèce en cause. Nous avons envisagé la contribution au diagnostic des candidoses par des réactions immunologiques.

4) L' Amphotéricine B par voie intra-veineuse semble la seule thérapeutique efficace à l'heure actuelle, hormis les cas où ces

ces septicémies surviennent au cours d'une affection en elle-même mortelle. Mais il faut souligner la possibilité des accidents au cours de cette thérapeutique. Leur prévention est facile.

Le pronostic de ces septicémies est étroitement lié à l'affection initiale sur laquelle elles surviennent. Sur les 31 cas ainsi étudiés, dont 26 cas survenus au cours d'affections habituellement curables, nous notons 8 décès et 18 guérisons.

VU et permis d'imprimer
LYON, le 21 Décembre 1965

VU, le Doyen :
J.F. CIER

Le Président de la Thèse :
Professeur BERTOYE

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALIZON , M. :

Traitement des infections à Candida Albicans du nourrisson
La vie Médicale, 1963, 44 , 1561-1564.

2 - ANSEL, M. et GAUTHIER, G. :

Classification des levures des genres Candida et Mycoderma
Annales de Parasitologie, 1954, 29 , 148.

3 - BERNARD J., MATHE G. et DROUHET E. :

Les infections à Candida au cours des hémopathies décom-
pensées et leur traitement par la Nystatine.
Le sang - 1955, 26 , 490-495.

4 - BERNARD J., CHAVELET F., et MATHE G. :

Recherche sur les facteurs étiologiques favorisant la
surinfection à Candida Albicans dans les hémorragies
malignes - Etude portant sur 22 observations .
Sem. Hôp. Paris, 1957, 33, 1323-1326.

5 - BICKEL G. :

Accidents de la thérapeutique antibiotique - Superinfec-
tions microbiennes et fongiques.
Helvetica Medica Acta, 1955, 22 , 314-321.

6 - BIGUET J. , TRAN, VAN KY P. et ANDRIEU S. :

Etude comparative électrophorétique et immunologique des
antigènes des levures du genre Candida.
Mycopathologie, 1962, 17 , 239-254.

7 - BOLDESCO J., DUCA E., NEGOTITZA C. et MARCO C. :

Endocardite mycosique à Candida Guilliermondi.
Sem. Hôp. Paris, 1960, 36 , 3181-3184.

- 8 - BOUR H. , ROMAN M., BATTESTI J.P. et SCHAISSON G. :
 Réflexions sur les Septicémies à Candida Tropicalis -
 A propos d'un cas.
 Bu l. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1962, II3 , 930-942.
- 9 - BOYD J.F. et CHAPPEL A.G. :
 Fatal Mycetosis due to candida Albicans after combined
 steroid and antibiotic therapy.
 Lancet 1961, 2 , 19-22.
- 10 - CARRON R. et VHAVANIS P. :
 Méningite à Candida Albicans après antibiothérapie pro-
 longée générale et locale.
 Pédiatrie 1954, 9, 387-390.
- 11 - CHAPTAL J. , JEAN R., RIOUX G., Mme CAMPO Cl. et BERTRAND M.A.:
 Accidents de la thérapeutique antibiotique prolongée.
 Pathologie de la levure chez le nourrisson.
 Arch. Franç. Pédiatrie, 1954, II , 745-750.
- 12 - CHAPTAL J., JEAN R., RIDOUX J., PAGES A., Mme DOSSA D. et
 COSTEAU J. :
 Septicémie et septico-pyo(hémie à Candida Albicans chez
 l'enfant.
 Sem. Hôp. Paris (Annales de pédiatrie) 1965, 8 , 98-109.
- 13 - CLAY A., WAROT P., DUPONT A., DEMAILLE A. et ADENIS L. :
 Septicémies à levures : 2 cas anatomo-cliniques.
 Lille Médical, 1961, 6 , 488-493.
- 14 - CONN NK., CREAN G.P., MACCABE A.F. et Mac LEAN N. :
 Systemic candidiasis and endocarditis due to candida
 Tropicalis
 British Medical Journal, 1959, I, 944-947.
- 15 - DEBRE R., LELONG M. et MOZZICONACCI P. :
 Les infections à Candida Albicans du nourrisson et de
 l'enfant.
 Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiatrie) 1957, 4 , 107-126.
- 16 - DENNIS D., MICHAEL J. et PETERSON Cl.G. :
 Candida Septicemia
 Surgery Gynecology and obstetrics, 1964, II9 , 520-530.

17 - DEPARIS M. et MANIGAND G. :

Endocardites à Candida
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39 , 174-179.

18 - DROUHET E. :

Action de l'Amphotéricine B. dans les mycoses profondes.
Etude mycologique, clinique et thérapeutique de 15 obs.
Sem. Hôp. Paris (Sem. Thérap.) 1961, 2 , 101-121.

19 - DROUHET E. :

Biologie des infections à Candida 2 - Sur les manifestations pathologiques et les conditions étiologiques et pathogéniques de 175 Candidoses.
Sem. Hôp. Paris, 1957, 33 , 807-828.

20 - DROUHET E. :

Biologie des infections à Candida 2 - Sur les manifestations pathologiques et les conditions étiologiques et pathogéniques de 175 Candidoses.
Sem. Hôp. Paris, 1957, 33 , 807-828.

20 - DROUHET E. :

Traitement des infections mycosiques à Candida Albicans par un nouvel antibiotique antifongique: la Nystatine.
Presse Médicale, 1955, 63 , 620.

21 - DUBOIS-FERRIERE H., FEURDENT R., GOLDSCHLAG H., BURSTEIN L. et BOHNI H. :

Septicémies à muguet (C.A.) favorisées par les antibiotiques et la Cortisone au cours des hémopathies malignes.
Helvetica Medica Acta, 1955, 22 , 477-481.

22 - DUPONT V.:

Les Septicémies à Candida.
Provence Médicale, 1962, 30 , 207-221.

23 - DUPONT V. et BAROIS A. :

Les Septicémies à Levures.
Entratiens de Bichat, 1961, 515-522.

24 - DUPONT V., AUGUSTIN M. et GRIVOIS H. :

Septicémies à levures.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, II5 , 131-143.

- 25 - DUPONT V., HAMBURGER J., LEMINOR L., PEQUIGNOT H. et SECRETAINE G. :
 Traitement des septicémies à Candida. Presse Médicale 1962, 70, 883-884.
- 26 - GARIN J.P., MONIER P., HUMBERT G., DESPEIGNE J. et MICHEL D. :
 Septicémie à Candida Kruséi avec localisations conjonctivale et péricardique, guérie par l'Amphotéricine B, survenue chez une malade ayant survécu à un tétanos gravissime.
 J.M.L. 5 Décembre 1965, 1951-1964.
- 27 - GOLD W., STOUT H.A., PAGANO J.P. et DONAVICK R. :
 Amphotericin A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. In vitro studies.
 Antibiotics annual, 1955-1956 : 579.
- 28 - GOLDGRAN S. :
 Contribution à l'étude des Septicémies à Candida. A propos de 13 cas.
 Thèse Médecine Paris, 1963.
- 29 - GRACIANSKI P. et DELAPORTE :
 Accidents à Levures des traitements par les antibiotiques.
 I vol. Masson, 1956, 118.
- 30 - GUILLEMAN P. :
 Les médicaments antifongiques.
 Revue du Praticien 1963, 13, 903-911.
- 31 - HAEFFELIN H.M. :
 Diagnostic des espèces du genre Candida et formes cliniques des Candidoses.
 Thèse Médecine Paris, 1954.
- 32 - LARGAN A., STREIFF F., HURIET C., PERCEBOIS G. et CALAMAI M. :
 Etat septicémique à candida Albicans, puis à Klebsiella survenu au décours d'une réanimation difficile.
 Ann. Méd. Nancy, 1963, 2, 1214-1222.
- 33 - LELONG M., ALIZON F., LE TAN VINH - DAO VANTY, DESMONT G. et CABANNES J. :
 Le muguet généralisé (septicémie à candida Albicans)
 Annales de Médecine 1953, 54, 5-21.

34 - LISSAC J. :

Traitement des Septicémies à Candida Albicans.
La Vie Médicale 1963, 1002-1005.

35 - LITTAMN M.L. et PISANO M.A. :

Induced resistance of Candida species to Nystatin and
Amphotericin B.
Antibiotics Annual, 1957-1958, 981-987.

36 - LOURIA D.B. et DINEEN P. :

Amphotericin B. in treatment of disseminated moniliasis.
J.A.M.A. 1960, 174 , 273-279.

37 - MARQUEZY R.A., BERTRAND J., HARTMANN J., BACH C., BOCQUET L.,
MARTIN G. et Mme GODET-GUILLAIN :

Septicémie mixte à Staphylocoque et à Candida Albicans
(Candidose cérébrale).
Arch. Franç. Pédiatrie, 1959, 16 , 1215-1221.

38 - MIGUERES J., PACZUSZYNSKI H. et ESTEVE R. :

Aspergilome pulmonaire en apparence primitive traité avec
succès par injection trans-thoracique d'Amphotéricine B.
J. Fr. Méd. et Chirur. Thor. 1965, 14, 59-68.

39 - MOLLARET P. et BASTIN R. :

La Rançon des antibiotiques .
30è Congrès Français Médecine Alger 1955.

40 - NEZELOFF G. et SARRUT S. :

Infections mortelles à Candida chez le nourrisson et le
nouveau-né : six observations anatomo-cliniques.
Annales de pédiatrie (Sem. Hôp. Paris) 1957, 4 , 531-540.

41 - RABOT D. :

Un cas de septicémie à Candida Albicans traité par la Mycos-
tatine intra-veineuse.
Thèse Médecine Paris, 1956.

42 - RICHEL G., DROUHET H. et JUNGERS P. :

Guérison de deux cas de Septicémie à Candida Albicans
compiquant une anurie grave. Action de l'Amphotéricine B.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1959, 75 , 780-786.

- 43 - RIMBAUD P., BESSIERE C., RIOUX J.A. et BASTIDE J.M. :

Valeur comparée des réactions de fixation du complément et des réactions d'agglutination dans la sérologie des Candidoses.

Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 1961, 20 , 204-207.

- 44 - RIMBAUD P., RIOUX J.A. et Mme NGUYEN VAN LAN :

Les réactions de déviation du complément dans les Septicémies à Candida Albicans.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1963, 70 , 470-473.

- 45 - SCHNEEGAN E., LITZ A., ROHMER A., HAARSCHEN A. et ESCHAMBRENNER A.:

Candidoses et antibiotiques au cours du traitement des infections du nourrisson.

Arch. Franç. Pédiatrie, 1958, 15 , 716.

- 46 - SEABURY J.H. et DASCOMB H.E. :

Experience with Amphotericin B for systemic mycosis.

Arch. Int. Med. 1958, 102 , 960-972.

- 47 - SEELIGER H. :

Les phénomènes d'immunité dans les mycoses.

Path. Biol. 1960, 8 , 297-306.

- 48 - SELIGMANN E. :

Virulence en cinq activités of aureomycin on candida Albicans .

Pro. Soc. Exper. Biol. Med. 1952, 79 , 481-484.

- 49 - SIBOULET A. :

La Candidose uro-génitale.

Ann. Méd. Nancy 1963, 2 , 1078-1085.

- 50 - UTZ J.P., LOURIA D.E., Mac CULLOUGH :

A report of clinical studies on the use of Amphotericin B in patients with systemic fungal.

Antibiotics Annual, 1957-1958, Med. Encyclop. N.Y. 65-70.

- 51 - VIALATTE J., MEYER B., Mme COTLENKO, RAVERTY et DROUHET E. :

Arthrite suppurée du genou à Candida Albicans chez un nourrisson au cours d'une moniliase généralisée.

Arch. Fr. Pédiatrie, 1960, 17 , 1214-1218.

- 52 - VIALATTE J., SATGE P., ROIDOT M. et MESCHAKA C. :

Un cas de Septicémie à Candida Albicans avec lésions
rétiniennes et endocardite - Guérison.
Arch. Fr. Pédiatrie, 1961, 18 , 1211-1216.

- 53 - VITEZ S., PETERFFY L. et GERLEI F. :

Generalized moniliasis caused caused by candida Kruséi.
Wien Klin Wschr, 1957, 69 , 467-470.

- 54 - WAGNER J.M. et KESSEL I. :

Complications des infections par candida Albicans chez le
nourrisson.
Brit. Méd. J. 1958, 363-366.

- 55 - WESSLER S. et BROWN H.R. :

Candida Albicans infection with blood stream invasion.
Arch. Int. Med. 1945, 22 , 886.

- 56 - YONGUI-MASSOK M. :

L'Amphotéricine B dans le traitement de la Cryptococcose
cérébro-méningée.
Thèse Médecine Lyon, 1963.

- 57 - ZIMMERMANN L.E. :

Fatal fungus infection complicating other diseases.
Amer. J.C. Path. 1955, 25 , 46-65.

-:-:-:-:-

TABLE DES MATIERES

	<u>n° pages</u>
INTRODUCTION	I
HISTORIQUE	3
 <u>CHAPITRE I</u>	
Nos observations personnelles	6
Observations des Septicémies à Candida traitées par l'Amphotéricine B, tirées de la littérature	20
 <u>CHAPITRE II</u>	
Etude des Septicémies à Candida traitées par l'Ampho- téricine B.....	26
I - Etiopathogénie	26
II - Etude Clinique	36
III - Pronostic	43
IV - Diagnostic de laboratoire	47
V - Traitement	56
 <u>CHAPITRE III</u>	
Conclusions	69
Bibliographie	71
Table des Matières	78

